

ZUR DIAGNOSTIK UND THERAPIE
DER HYPERNEPHROIDEN KARZINOME

THOMAS WILHELM

1975

Abt. der Orthopädischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. R. Hildebrandt



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Urologischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. R. Hohenfellner)

ZUR DIAGNOSTIK UND THERAPIE
DER HYPERNEPHROIDEN KARZINOME

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

THOMAS WILHELM

aus Göppingen

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. Langendorf

Referent:

Professor Dr. Hohenfellner

Korreferent:

Professor Dr. Stockamp

Tag der mündlichen Prüfung:

18. Juni 1975

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLCHEN 1 · RUF 0 61 32 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Diagnostik	6
Klinische Symptome	6
Röntgendiagnostik	13
Sonographie	15
Therapie	16
Operative Therapie	16
Strahlentherapie	20
Cytostatische Therapie	25
Hormontherapie	29
Prognose	31
Eigenes Krankengut	35
Abschließende Betrachtung	41
Zusammenfassung	47
Literaturverzeichnis	48

EINLEITUNG

Trotz aller Bemühungen um bessere Behandlungsergebnisse haben die bösartigen Nierengeschwülste eine relativ schlechte Prognose. So schwanken die im Schrifttum mitgeteilten 5-Jahres-Heilungen beim hypernephroiden Karzinom, das erstmals von GRAWITZ (59) 1883 fälschlicherweise als Nierenektomie beschrieben wurde und deshalb seit über 80 Jahren die unkorrekte Bezeichnung Hypernephrom führt (47), zwischen 20% und 50% (1, 2, 50, 73, 84, 108, 114, 130). Lediglich ROBSON (113) liegt mit fast 70% weit über den übrigen Behandlungsergebnissen. Es ist allerdings bekannt, daß nach 10 und mehr Jahren Spätmetastasen auftreten können (80, 130). Aus diesem Grund ist es von besonderer Bedeutung, daß die behandelten Patienten ihr ganzes Leben lang in einer besonderen Tumorsprechstunde weiter betreut werden.

Für die Klassifizierung der Geschwülste des Nierenparenchyms halten wir die Einteilung von HIENZSCH (68), die BALOGH und SZENDROI (7) aufgestellt haben in der Zusammenfassung von ALKEN, HOHENFELLNER und SÖKELAND (3) für klinische Belange geeignet.

Geschwülste des Nierenparenchyms

I. Mesenchymale Geschwülste:

- a) typische gutartige homoioplastische Geschwülste
(Fibrom, Myom, Lipom, Hämangiom usw.)
- b) atypische bösartige Geschwülste
(Sarkome)

II. Epitheliale Geschwülste:

- a) typische gutartige homoioplastische Geschwülste
(Adenoma: tubulare, papillare, cysticum)
- b) atypische bösartige, heteroplastische Geschwülste
 - 1. Nierenkrebse (Grawitz-Tumoren, Adenom malignum, Zystokarzinom, Cystocarcinoma papillare, hypernephroides Karzinom)
 - 2. echte Hypernephrome.

III. Mischgeschwülste:

- a) Teratoma: embryonale et adultum
- b) Wilms Tumoren.

Die atypisch bösartigen epithelialen Geschwülste, das Nierenkarzinom und das hypernephroide Karzinom, sind die häufigsten Nierengeschwülste des Erwachsenen.

Das pathologisch-anatomische Bild der sogenannten Hypernephrome ist sehr charakteristisch. Die typischen Hypernephrome besitzen eine bindegewebige Kapsel und bestehen aus Strängen von Zellen mit pflanzenzellenartigem Charakter. Der optisch leere Plasma-leib enthält Glykogen. Die Zellgrenzen (schmaler Saum des Zytoplasmas) treten deutlich hervor. Die Zellkerne sind rund oder oval. Obwohl diese Tumoren histologisch oft Kriterien eines gutartigen Tumors aufweisen, können metastatische Absiedlungen erfolgen. Nach SANDRITTER (115) kann die Faustregel gelten, daß Hypernephrome unter 3 cm Durchmesser gewöhnlich nicht metastasieren. ZOLLINGER (152) dagegen fordert von den echten Hypernephromen, daß sie immer endokrin aktiv tätig sein müssen.

Als hypernephroide Karzinome, die etwa 3/4 der malignen Nierentumoren ausmachen, werden eindeutig infiltrierend wachsende Tumoren bezeichnet, die histologisch dem Hypernephrom weitgehend gleichen. Sie wachsen in das Nierenbecken und in die Nierenvenen (Lungenmetastasen) ein. Die Tumoren entstehen sehr wahrscheinlich aus Nierenrindenadenomen und haben nichts mit versprengten Nebennierenkeimen zu tun, jedoch ist die Unterscheidung zu einem echten Hypernephrom nicht immer zu treffen. Makroskopisch zeigen die Geschwülste einen knotigen Aufbau mit einer gelblichen bis gelb-bräunlichen Verfärbung, sind weich, polyzyklisch mit recht scharfer Begrenzung. Die einzelnen Knoten, insbesondere die älteren, zeigen im Zentrum glasig-gallertige Degeneration oder weiße Narbenzüge (152).

Bei sehr großen hyalinen Degenerationsinseln können diese verkalken. Im Gegensatz zu SANDRITTER (115) finden sowohl ZOLLINGER (152) als auch PETCOVIC (106) keine Beziehung zwischen Tumorgöße und Metastasierung.

In Anlehnung an die Stadieneinteilung des Zervix- und Korpuskarzinoms des Uterus wurde von FLOCKS und KADESKY (50) der Versuch unternommen, die Nierenkarzinome nach folgendem Schema einzuteilen:

Stadium I : Tumor innerhalb der Nierenkapsel begrenzt

Stadium II : Ausdehnung in das NHS oder in die perirenale Fettkapsel

Stadium III: Befall der regionalen LK

Stadium IV: Fernmetastasen.

Eine vor allem für die klinische Prognostik bessere Einteilung hat PETCOVIC (107) aufgestellt, in der er auf die Vollständigkeit der Pseudokapsel des Neoplasmas Rücksicht nimmt, wie folgt:

Stadium A: Kapsel intakt

Stadium B: Kapsel teilweise intakt

Stadium C: Kapsel multipel durchbrochen, evt. Invasion in Venen und/oder LK

Stadium D: Fernmetastasen.

Abbildung 1: Schema der Nierentumoren (nach PETCOVIC)

Stadium A



Stadium B



Stadium C



Stadium D



+ Fernmetastasen

Die Metastasierung der sogenannten Hypernephrome erfolgt zu 95% hämatogen mit Einbruch in das Venensystem, zu 25% lymphogen. Je nach Art der Metastasierung unterscheidet man lokale Metastasen, Fernmetastasen und - seltener - Implantationsmetastasen.

Der erste Filter der Metastasenaussaat ist die Lunge. Diese wird bei einer Metastasierungshäufigkeit von insgesamt 43 - 75% beim hypernephroiden Nierenkarzinom mit 50 - 56% befallen (118).

Tabelle 1: Prozentuale Verteilung der Metastasen beim hypernephroiden Nierenkarzinom (nach SCHMIEDT (118))

Lunge	50 - 56 %
Knochen	33 - 40 %
Leber	30 - 35 %
Reg. LK	22 - 40 %
Nebennieren	7 - 15 %
Milz	5 %
Haut	3 %
Solitäre Metastasen	0,4 %

Interessant ist dabei, daß etwa erst ein Drittel der Metastasen postmortal diagnostiziert werden. In einer Zusammenstellung von BERCKER (11) ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 2

Organ	klinisch diagnostiziert	postmortal diagnostiziert
Lunge	33 %	56 %
Leber	14 %	28 %
Knochen	32 %	46 %
Lymphknoten	13 %	27 %
Gehirn	5 %	8 %
Sonstiges	8 %	24 %

Doch es gibt kaum ein Organ, in dem keine Metastasen gefunden worden wären. So berichten HESSE (67) über Metastasen in Vagina und Portio, ERNÖHAZI (43) über gehäufte Metastasierung in die Schilddrüse, KLIMPEL (78), BALOGH (7) und andere Autoren (60, 145) in den Dünndarm, sowie HERBST (66) über einen Fall ins Duodenum. Oft werden die Metastasen früher erkannt als der Primärtumor, wobei Zahlen über 30% angegeben werden (80). Als prognostisch besonders ungünstig gilt ein Einwachsen des Tumors in die Vena renalis (108, 114, 130).

Die Ursache der allgemein schlechten Behandlungsergebnisse liegt darin begründet, daß die Patienten zu spät zur Operation kommen. Deshalb wird fast in jeder Arbeit, die über die bösartigen Nierengeschwülste erscheint, die Frühdiagnose gefordert. Die Erfüllung dieser Forderung scheitert jedoch daran, daß sich die Tumoren oft lange Zeit symptomlos entwickeln, und daß auch die Hämaturie nur in seltenen Fällen als Frühsymptom aufgefaßt werden kann. Alle anderen Erscheinungen wie Schmerzen, tastbarer Tumor, Fieber, Varicocele, Gewichtsverlust und Metastasen sind als ausgesprochene Spätsymptome zu werten, bei deren Beobachtung die Prognose von Anfang an als zweifelhaft zu bewerten ist. Andererseits wird aber nicht selten gerade die erstmalig auftretende Hämaturie von Patienten und vom erstbehandelnden Arzt nicht als Alarmzeichen gewertet, wodurch kostbare Zeit vergeht, bevor eine gezielte Diagnostik und Therapie einsetzt (40, 136).

DIAGNOSTIK DER HYPERNEPHROIDEN NIERENKARZINOME

Klinische Symptome

Leitsymptom aller Geschwülste der Harnorgane ist die schmerzlose Hämaturie, die in den meisten Fällen auch das erste Symptom ist (83). Leider ist die Hämaturie ein ziemlich spätes Ereignis und deutet darauf hin, daß das neoplastische Tumorwachstum in die intrarenale Blutversorgung und in das Nierensammelsystem eingebrochen ist. In der Literatur wird die Hämaturie als erstes klinisches Zeichen zwischen 6 und 83% angegeben.

Tabelle 3: Häufigkeit der Hämaturie als erstes klinisches Zeichen einer Urogenitalgeschwulst (nach BENNINGTON und KRADJIAN (10))

Autoren	Zahl der Patienten	% mit Hämaturie
SMITH und SHOEMAKER (127)	62	43
GRAHAM (58)	195	31
RICHES, GRIFFITH, THACKRAY (111)	1746	62
CLARKE, GOADE (31)		31
BERGER, SINKOFF (12)	273	45
BÖTTIGER (22)		47
BJÖRNBERG (15)	33	6
MELICOW, USON (93)	577	40
EVANS, HALPERN, FINBY (44)	100	58
MURPHY, FISCHBEIN (97)	90	48
Eigenes Patientengut	93	59

Da die intermittierend auftretende Hämaturie zeitweilig makroskopisch erkennbar ist, läßt sich bei der sofortigen Zystoskopie eine Seitendiagnostik sowie gegebenenfalls ein Ausschluß anderer Blutungsquellen treffen. Eine Verstopfung des Harnleiters durch Blutkoagel kann zu Koliken und Harnrückstand führen. Regenwurmartige Blutgerinnsel sollen für die Blutung aus den oberen Harnwegen charakteristisch sein.

Tabelle 4: Diagnostische Maßnahmen bei Hämaturie
Modifiziert nach ALKEN, HOHENFELLNER, SÖKELAND (3)

Diagnostik	Zur Feststellung von:
1. Allgemeinuntersuchung (einschl. BB, BSG, Urinstatus, unspez. Kultur, Gerinnungsstatus)	Palpablen Tumoren, Nephritis, hämorrhagischen Diathesen (Dicumarol-Medikation)
2. Nierenleeraufnahme	Nephrolithiasis, Verkalkungen
3. Urogramm	Tumor, unspez. Entzündung, TBC, Steinleiden
4. Urethro-Zytoskopie: Sofortmaßnahme während einer Blutung zu Seitendiagnostik (unab- hängig von der übrigen Diagnostik)	Harnröhrenblutung, Blasenblutung (Entzündung, Tumor, Stein), Seitenlokalisierung der Blutung
5. Infusionsnephrotomogramm (bei ungenügender Darstellung im Urogramm)	Tumor mit Ausdehnung, unspez. Entzündung, TBC, Steinleiden
6. Isotopennephrogramm Sequenzszintigraphie, Nierenscan	Tumorausdehnung (Speicherung, Speicherungsdefekt), Nierenentzündun- gen, Nierenfunktion, DD Zyste
7. Retrogrades Pyelogramm (bei unge- nügender Darstellung im Urogramm)	Tumorverdrängungszeichen des Nieren- hohlsystems, Tumoreinbruch ins Nieren- becken)
8. Aortographie	Hämangiomedarstellung, Differentialdiagnose: Zyste, Tumor
9. Cavographie	Impressionen, Einscheidung, Verschuß oder Verlagerung, Grenzen der Operabi- lität
10. Retropneumoperitoneum	Perirenale Geschwülste, Geschwulstausdehnung
11. Sonogramm (Ultraschalldiagnostik)	Geschwulstausdehnung, Geschwulstloka- lisation, Differentialdiagnose: (Cyste, Tumor)

Forts. Tabelle 4

Diagnostik	Zur Feststellung von:
12. Wiederholte Kontrollen in kurzfristigen Abständen, wenn durch vorgenannte Untersuchungen keine Ergebnisse	Bei unklaren Hämaturien zur vergleichenden Diagnostik.

Eine Hämaturie muß solange als tumorverdächtig angesehen werden, bis ein Tumor des Urogenitalsystems einwandfrei ausgeschlossen ist.

Im hämaturiefreien Intervall läßt sich häufig durch die Provozierung einer Blutung mit einer Injektion von Heparin eine Seitenlokalisation und Verifizierung der Blutung treffen.

Neben der schmerzlosen Hämaturie sind Schmerzen in den Nierenlagern, Kreuzschmerzen und Gewichtsabnahme in der Reihenfolge der Häufigkeit weitere Symptome von Nierentumoren.

In Tabelle 5 sind die Erstsymptome bei Nierentumoren von 100 Patienten zusammengestellt.

Tabelle 5: Erstsymptome bei 100 Patienten mit Nierentumoren
(nach BENNINGTON und KRADJIAN (10))

Symptome	Bei % aller Patienten
Hämaturie	76
Flankenschmerzen	17
Gewichtsverlust	12
Schwächegefühl	4
Appetitlosigkeit	4
Bauchtumor	4
Schmerzen im Abdomen	3
Kolik mit Hämaturie	2
Kolik ohne Hämaturie	2
Blasses Aussehen	2
Pollakisurie	1
Dysurie	11
Wurzelreizsyndrom im Oberschenkel	1
Hodenschmerz	1
Rippentumor (Metastase)	1
Hustenreiz durch Lungenmetastase	1

Große Geschwülste lassen sich gelegentlich palpieren; bei schlanken Patienten oder bei starker Abmagerung sind am ehesten Tumoren des unteren Nierenpols als pathologische Resistenz tastbar (12, 44, 58, 103). Eine Beschleunigung der BSG ist bei den meisten malignen Geschwülsten der Nieren nachweisbar, niedrige Werte schließen jedoch wie bei der allgemeinen Tumordiagnostik einen Tumor nicht aus. Zwischen der Beschleunigung der BSG und der Größe des Tumors besteht keine eindeutige Beziehung. Neuerdings wird die Bestimmung des C-reaktiven Proteins als Suchtest bei Urogenitaltumoren empfohlen (148).

Beim sog. Hypernephrom soll in 2 - 6% der Fälle eine Polyzytämie bestehen (39, 44, 71, 98, 139). Diese wurde erstmals von BLISS (16) beobachtet und 1946 von FORSELL (52) der Zusammenhang zwischen Polyzytämie und Nierentumoren beschrieben, jedoch ist der kausale Zusammenhang noch nicht ganz geklärt. Man nimmt an, daß es sich um eine vermehrte Aktivität des in der Niere produzierten oder aktivierten Erythropoetins handelt,

eines in neuerer Zeit entdeckten Stoffes mit selektiv stimulierender Wirkung auf die Erythrocytenbildung (101, 122). DAMON und Mitarbeiter (35) berichten darüber, daß die Polyzytämie nach Nephrektomie bei Nierenkarzinomen zurückgegangen ist.

Gelegentlich können unklare Fieberschübe in der Anamnese auf ein Hypernephrom hinweisen. Dieses Fieber, als Begleiterscheinung bei Nierentumoren, wurde erstmals von STETTER 1887 (132) beschrieben und von ISRAEL 1911 (70) zum ersten Mal dieses Problem im Detail untersucht. Die Häufigkeit, mit der Fieber auftritt, variiert in den bisher erschienenen Fallberichten ziemlich stark, jedoch haben die meisten Autoren Fieber in 10 - 20% beobachtet.

Tabelle 6: Fieberhäufigkeit bei Patienten mit Nierenkarzinom
(nach BENNINGTON und KRADJIAN (10))

Autoren	Fälle	% mit Fieber
FEDOROFF (48)	53	25
JUDD und HAND (72)	367	10
SOLOWAY (128)	91	7
Mc CAGUE (89)	66	56
GRIFFITHS und THACKRAY (61)	103	12
CLARKE und GOADE (31)	36	28
BERGER und SINKOFF (12)	273	16
BÖTTIGER (22)	136	41
MELICOW und USON (93)	577	7
MURPHY und FISCHBEIN (97)	90	33
GORDON (57)	34	67
EWERT, CONCEPCION, RIRES (46)	185	9

Obwohl einige Autoren, die über ein relativ kleines Patientengut geschrieben haben, berichten, daß die Häufigkeit von Fieber von Geschlecht, Alter oder Zelltyp der Tumoren abhängig ist, konnte keine dieser Beziehungen bisher bewiesen werden; es scheint auch unabhängig von Harninfekten, Metastasen, Tumornekrosen und Tumorgrößen aufzutreten. Eine Produktion von pyrogenen Substanzen oder von pyrogenen Steroiden, bedingt durch eine Modifikation der natürlichen endogenen Steroide durch die Tumorzellen wurde

bisher zur Erklärung des Fiebers herangezogen, jedoch ist bisher noch keine experimentelle Arbeit erschienen, die solche pyrogenen Stoffe nachgewiesen hätte.

Neben der Polyzytämie kommt es häufiger in Verbindung mit einem Hypernephrom zu einer Anämie. So berichten CLARKE und GOADE (31) über Hämoglobinwerte von weniger als 11 g% bei 25% ihrer Patienten mit Nierentumoren. GORDON (57) stellte sogar bei 30 von 34 Patienten eine Anämie fest. Es handelt sich dabei um eine normochrome Anämie vom normozytären Typ. In den meisten Fällen entsteht sie durch eine unbemerkte Hämaturie, während einige Autoren die Meinung vertreten, daß die Anämie durch eine verminderte Erythropoetinproduktion bei stark zerstörter Niere entsteht. Demgegenüber stehen die normalen Blutwerte bei Patienten mit Einzelniere. Andererseits wurde auch schon ein inhibitorischer Faktor gegen das Erythropoetin diskutiert. So meinte PENNINGTON (105), daß sowohl eine toxische Depression der Erythropoese als auch eine ungenügende humorale Stimulation des Knochenmarks für die Anämie verantwortlich sind. Mc MAIN und Mitarbeiter (90) konnten nachweisen, daß eine chronische Anämie, die durch ein Nierenleiden bedingt war, nach einer erfolgreich durchgeführten Nierentransplantation auf Normalwerte zurückging.

Die Beobachtung, daß bei Patienten mit Nierenkarzinom oft eine Hypercalcämie besteht, ist nicht neu. Der erhöhte Serumcalciumspiegel sollte jedoch immer an eine ossäre Metastasierung des hypernephroiden Karzinoms denken lassen (100, 150). Fast regelmäßig handelt es sich hierbei um osteolytische Prozesse.

Von besonderer Bedeutung sind die Fälle mit Hypercalcämie, bei denen offensichtlich keine Knochenmetastasen vorhanden sind (81, 140). Es ist bekannt, daß sowohl bei Karzinomen anderer Organe, z.B. der Lunge, Leber, Pankreas, als auch Karzinomaten ohne Knochenmetastasen eine Hypercalcämie bestehen kann. Mehrere Autoren vertreten dabei die Ansicht, daß diese Tumoren selbst eine dem Parathormon nahestehende Substanz produzieren (55, 86).

Gestörte Leberfunktionen bei Nierenkarzinomen wurden erstmals von STAUFFER (131) 1961 beschrieben, ohne daß ein Hinweis für Lebermetastasen vorlag. Diese Störungen bestanden in einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum, Hypothrombinämie, einer Erhöhung der alpha-2-Globulin-Fraktion und in einer pathologischen Bromsulphthaleinrentention. Spätere Veröffentlichungen von anderen Autoren hatten ähnliche pathologische Leberwerte gefunden, welche zum Teil nach Nephrektomie der erkrankten Niere zu Nor-

malwerten zurückkehrten (85, 134, 141). Dabei zeigten die Leberbiopsien keine spezifischen oder degenerativen Veränderungen.

In ihrem Fallbericht über 400 Hypernephrome fanden WARREN und Mitarbeiter (146) bei 60 Patienten (15%) pathologische Leberwerte, wobei nicht einmal bei allen Patienten präoperative Leberwerte kontrolliert wurden. Als häufigste unter den pathologischen Leberfunktionen fand sich eine Zunahme der Bromsulphthaleinretention bei 91% der Patienten, während andere pathologische Werte wie Verlängerung der Prothrombinzeit, Erhöhung der alpha-2-Globulin-Fraktion, Erhöhung des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase bei 60% - 73% der Patienten vorkamen. Nicht alle diese Werte kehrten nach Nephrektomie der erkrankten Niere zu Normalwerten zurück: bei 13 Patienten kehrten die Werte nahezu zur Norm wieder zurück, von denen noch 11 am Leben sind; bei 14 kehrten die Werte nicht zur Norm zurück, von denen noch 4 leben. Bei 4 Patienten kehrten zwar die Werte zur Norm zurück, stiegen aber wieder an als sich Metastasen entwickelten; die Histologie dieser Tumoren zeigten alle den wasserklaren Zelltyp.

Als Ursache der gestörten Leberfunktionen wird heute allgemein angenommen, daß der Tumor eine toxische Substanz produziert, die einen Einfluß auf die Leberfunktion hat. Es besteht die Möglichkeit, daß ein bestimmtes Hormon oder ein "Krebstoxin", das von den malignen Krebszellen produziert wird, in der Weise auf die Leber einwirkt, daß es die Leberkatalase, ein für die Leberfunktion wichtiges lysosomales Enzym, vermindert (116).

Tierexperimentelle Untersuchungen, die von HANASH und Mitarbeitern (63) 1971 durchgeführt wurden, um diesen hepatotoxischen Effekt nachzuahmen, indem sie Serum von Hypernephrompatienten mit und ohne Leberdysfunktionen Mäusen injizierten, zeigten keinerlei Effekt auf die Leberfunktion der Mäuse.

CHISHOLM und Mitarbeiter (27) diskutierten auch noch autoimmunologische Fähigkeiten bei hypernephroiden Karzinomen, zumal es bekannt ist, daß Lungenmetastasen nach Entfernung des Primärherdes zurückgegangen sind (45), als immunologische Reaktion des Patienten gegen seinen eigenen Tumor.

Der Nachweis von Tumorzellen im Blut oder Harn ist für die Diagnostik der Urogenitaltumoren von ergänzendem Wert. Die Methodik ist an geeignete Laboreinrichtungen gebunden und erfordert bei der morphologischen Vielfalt der Zellbilder eine kritische Bewertung der Präparate.

Röntgendiagnostik

Die Verdachtsdiagnose einer Nierengeschwulst wird durch die Röntgenuntersuchung gesichert. Bereits auf der Übersichtsaufnahme kann ein großer Weichteilschatten mit abnormen Konturen den Verdacht auf eine Neubildung erwecken. Bei Überlagerung des Psoasrandes durch den Tumor ist die sonst scharfe Kontur verwaschen oder nicht mehr zu erkennen.

Das Urogramm als Basisuntersuchung gibt über Morphologie und Funktion der kontralateralen Seite Auskunft. Charakteristische röntgenologische Tumorzeichen sind die Verdrängung von Kelchen oder Nierenbeckenanteilen, eine Defektfüllung des Nierenhohlsystems, das Fehlen eines oder mehrerer Kelche, Auftreibung der Kelchenden sowie eine Abplattung oder Ausziehung der Kelche. Eine Kippung oder Achsendrehung der Niere selbst kann zu Verwechslungen führen.

Vor dieser Fehldiagnose sichert manchmal der Seitenvergleich. Da das Urogramm bisweilen nur zu unvollständiger Darstellung des Nierenbeckenkelchsystems führt, empfehlen MAYOR et al. (88) das Anlegen einer Kompression nach den ersten zwei Aufnahmen.

Die Darstellung kann ebenfalls durch die sogenannte Nephropyelographie verbessert werden, wobei der nephrographische Effekt durch die Applikation des Kontrastmittels in Form einer 20-minütigen Dauertropfinfusion (120 ml 20 % Urografin in 5% glukose gelöst) verstärkt wird. Diese Methode soll die Unterscheidung von Tumoren und Cysten - als Aussparung im kontrastmittelangereicherten Parenchym - erlauben.

Ergibt das Urogramm keine eindeutigen Befunde, kann es durch die retrograde Füllung und Pyeloskopie ergänzt werden. DEUTICKE (40) weist hier auf den Wert rein seitlicher Aufnahmen hin, die Verdrängungserscheinungen deutlicher erkennen lassen.

Bei urographisch unklaren Nierenbefunden kann die Diagnose durch die Nephrotomographie gestellt werden. Die Inhomogenität der Struktur und Unschärfe der Randkontur sind bekannte röntgenologische Kriterien des Nierentumors in der Schicht. Andererseits kann ein nach dem angiographischen Bilde bestehender Tumorverdacht durch die Nephrotomographie wieder entkräftet werden, wenn die Schichtaufnahme eine einwandfreie Parenchymzeichnung erkennen läßt. Hier ist die exakte Schichttechnik die entscheidende Voraussetzung.

Zusätzliche Informationen bringt die Schrägtomographie. Häufig weisen große Cysten oder

Tumoren ihre Hauptausdehnung nach der Nierenhinter- oder Vorderfläche auf. Da die Nieren in ihrer Querachse schräg zur Wirbelsäule geneigt sind, zeigt sich häufig das Ausmaß der Raumforderung erst in den Schrägaufnahmen nach Anheben der Körpergegensseite um 40 bis 45 Grad.

Bleibt trotz des Urogramms und der Pyeloskopie die Diagnose ungeklärt - z.B. bei kapsel-nahen Prozessen, die zu keiner Verdrängung des Nierenbeckenkelchsystems führen - können das Retropneumoperitoneum mit gleichzeitiger Tomographie, die Aortographie, die Cavographie und die Lymphographie herangezogen werden. Das Retropneumoperitoneum sollte mit einem Nephrotomogramm kombiniert werden, um die Orientierung im Retroperitoneum zu erleichtern. Die Tomogramme zeigen die Konturen der Niere und die Beziehung zu ihren Nachbarorganen, der Nebenniere, Milz und Leber. Retroperitonealtumoren können auf diese Weise ausgeschlossen werden.

Die Aortographie steht bei der Differentialdiagnose Cyste oder Tumor und bei dem Verdacht auf ein Hämangiom im Vordergrund der Diagnostik. Bisweilen vermag sie bei unklaren Hämaturien ein Neoplasma zu sichern bzw. auszuschließen. Andererseits erfaßt sie auch Tumoren, die keine direkte Verbindung zum Nierenbeckenkelchsystem besitzen.

Als Methoden kommen die translumbale, perkutane direkte Aortographie oder die retrograde Darstellung mit Polyäthylenkathetern über die A. femoralis in Betracht. Die letzte Methodik wird von uns bevorzugt, weil mit diesem Verfahren auch eine selektive Nierenangiographie möglich ist, die damit die intraoperative Darstellung nach ALKEN und SOMMER ersetzt.

In der kapillären Phase lassen sich gefäßreiche und gefäßarme Tumoren mit genauer Größe, Form und Lage unterscheiden. Cysten werden durch bogenförmig gespannte, ausgezogene Gefäße charakterisiert; in ihrer nephrogenen Phase sind sie durch gefäßlose Aufhellungen abzugrenzen. Allerdings ist die Unterscheidung zwischen schlecht vaskularisierten Tumoren und solitären Cysten auch im Seriennierenarteriogramm nicht möglich.

Die Cavographie dient dem Nachweis der Operabilität von Nierentumoren und ist ebenfalls bei klinischem Verdacht auf raumfordernde retroperitoneale Prozesse indiziert. Thrombose oder Tumorthromben können ebenso wie Kompressionseffekte bei retroperitonealen Tumoren nachgewiesen werden.

Die Lymphographie eignet sich zur besseren Beurteilung von Lokalisation und Ausmaß einer

evtl. Metastasierung. Allerdings ist es schwierig, entzündlich veränderte Lymphknoten und einen metastatischen Befall sicher voneinander abzugrenzen. Trotzdem ist die Lymphographie im Hinblick auf Prognose und Therapie wünschenswert.

Die Radioisotopen-Diagnostik bei urologischen Tumoren ist an eine relativ aufwendige Apparatur und an große Spezialerfahrung gebunden. Diese Methoden sind nur geeignet, ergänzenden Aufschluß über die jeweilige Tumorsituation zu geben. Das Isotopennephrogramm dient zur Kontrolle von Parenchymschäden und Abflußstörungen, die Nierenszintigraphie zum Nachweis renaler Destruktionsbezirke, die Leberszintigraphie und die Szintigraphie des abdominellen Lymphsystems zum Nachweis von Metastasen (153).

Sonographie

Zur Tumoralokalisation und zur Tumorausdehnung hat sich auch die Sonographie mit dem Ultraschallgerät bewährt. Man kann damit einmal die Differentialdiagnose zwischen solidem Tumor und Cysten stellen, zum anderen, in Verbindung mit einem Retropneumoperitoneum, die Ausdehnung des Tumors lokalisieren. Auch können mit dem Ultraschallgerät Metastasen in einem anderen Organ (Leber, Lunge) festgestellt werden. Jedoch erfordert der Umgang mit dem Ultraschallgerät einige Erfahrung und ist auf wenige Spezialkliniken beschränkt (36).

In Einzelfällen führen alle diagnostischen Maßnahmen nicht zu einer einwandfreien Diagnose. Kann man auf Grund einer Verlaufskontrolle einen malignen Prozeß nicht sicher ausschließen, muß eine Nierenfreilegung mit Besichtigung der Oberfläche sowie eine Probeexcision verdächtiger Bezirke erfolgen. Die histologische Diagnostik im Schnellschnittverfahren sichert die Diagnose und bestimmt die weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.

THERAPIE DER HYPERNEPHROIDEN NIERENKARZINOME

Grundsätzlich stehen zur Therapie der hypernephroiden Nierenkarzinome vier Möglichkeiten zur Verfügung,

1. das operative Vorgehen
2. die Bestrahlungstherapie
3. die cytostatische Therapie
4. die Verabreichung einer Hormontherapie.

Dabei bringt das tumorchirurgische Vorgehen, wobei eine maximale Radikalität bei der Exstirpation des Tumors angestrebt wird, die besten Heilungsaussichten mit sich, während die anderen Behandlungsarten immer eine zusätzliche oder sekundäre Rolle spielen sollten.

Operative Therapie

Seit 1869 SIMON (126) erstmals eine Nephrektomie durchführte, hat sich das chirurgische Vorgehen der Exstirpation eines Nierenkarzinoms ohne Metastasen grundlegend geändert. In den ersten Tagen der Nierenkrebschirurgie mußten sich die Chirurgen, bedingt durch die mangelhaften Anaesthesie- und Intensivpflegemöglichkeiten, darauf beschränken, nur die tumortragende Niere zu entfernen, während die Fettkapsel belassen wurde. Erst 1922 berichtete FEDOROFF (48) über eine Resektion der Fettkapsel nach Nephrektomie. In den folgenden Jahren schlugen VIVIAN (144) und STEVENS (133) vor, die Niere mitsamt der Fettkapsel, der suprarenalen Kapsel und den Lymphknoten en bloc zu entfernen, ohne jedoch genauere Einzelheiten bekanntzugeben. Das Konzept der frühen Ligatur des Nierengefäßstiels wurde bereits 1929 von JUDD und HAND (72) angegeben, und CAHILL (26) wies 1948 sowohl auf die besondere Bedeutung der frühen Nierengefäßligatur als auch auf die komplette Entfernung des perirenal Fett mit der Kapsel und der regionalen Lymphknoten hin. Wenn bereits ein Einbruch in die Vena renalis bzw. Vena cava vorlag, empfahl er, die Tumormassen aus der Nierenvene und der Vena cava zu entfernen, evtl. mit Teilresektion der Cavawand – ein ganz bedeutender Beitrag zum weiteren chirurgischen Vorgehen in der Krebschirurgie.

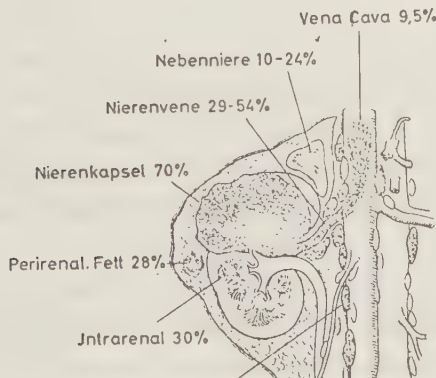
Die wirklich moderne Ära der Krebschirurgie wurde von FOLEY 1952 (51) eingeführt; indem sie die Nierenkrebs mit allen anderen bösartigen Neoplasmen verglichen, forderten sie die Anwendung derselben fundamentalen chirurgischen Voraussetzungen, wie sie schon

HALSTED 50 Jahre früher bei der Behandlung des Brustkrebses gefordert hatte. FOLEY beschrieb eine radikale Nephrektomie, die auf gesunden anatomischen Betrachtungen basierte. Er trennte das vordere und das hintere Fascienblatt von der Umgebung und entfernte die eingeschlossene Niere mitsamt dem Tumor und dem perirenenalen Fett. Allerdings wurde man zwischenzeitlich gewahr, daß die Tumorausdehnung in das perirenale Fett, die Kapsel und die regionalen Lymphknoten häufiger vorkommt als man früher angenommen hatte. So bemerkte ROBSON (113) eine solche Ausdehnung bei 28% von insgesamt 62 Patienten, und BEARE und Mc DONALD und Mitarbeiter (8) beschrieben sogar bei 70% von insgesamt 488 Patienten eine Invasion des Tumors in die fibröse Nierenkapsel.

Eine zusammenfassende Statistik von mehreren Autoren (10) zeigte, daß man nach Autopsie bei 41,5% regionale Lymphknotenmetastasen finden konnte. ROBSON (113) verdanken wir die Feststellung, daß in 70% der Fälle die Nierenkapsel und bis zu 28% das perirenale Fettgewebe vom Tumor zum Zeitpunkt der Operation bereits ergriffen sind. In den Lymphgefäßen des Nierenstiels und in den regionalen paracavalen und paraaortalen sowie in den iliakalen Lymphknoten läßt sich in 22 - 40% Geschwulstgewebe nachweisen.

Die Nebennieren weisen in 10 - 24% Metastasen auf, und in den Nierenvenen sind in 29 - 54%, in der Vena cava in 9,5% der Fälle Tumorthromben vorhanden.

Abbildung 2: nach SCHMIEDT und HEINZE (119)



In Anbetracht dieser Beobachtung fordern fast die meisten Autoren, wenn irgend möglich, eine totale Nephrektomie mitsamt den regionalen Lymphknoten durchzuführen. Voraussetzung, ein gutes therapeutisches Ergebnis zu erreichen, sind dabei eine möglichst frühe Ligatur der Nierengefäße, en bloc-Resektion der Niere mitsamt dem Fett und der Kapsel, und die Resektion der hilären und paraaortalen Lymphknoten. Wenn eine Invasion des Tumors in die Nierenvene oder in die Vena cava vorliegt, sollte diese, wenn irgend möglich, mit entfernt werden, evtl. mit einer Teilresektion der Cavawand (124).

Die Meinung, daß zuerst der venöse Rückstrom der Niere unterbunden werden müßte, um eine Ausschwemmung der malignen Krebszellen zu verhindern (28, 29, 30, 41) ist heutzutage überholt.

Man konnte bei angiographischen Untersuchungen an Patienten mit einer Nierenvenenobstruktion nachweisen, daß sich sehr kurz nach der Okklusion ein venöser Kollateralkreislauf ausgebildet hat. Deshalb sollte zuerst die arterielle Ligatur vor der venösen erfolgen, und falls dies nicht möglich sein sollte, die gleichzeitige Abklemmung und anschließende einzelne Unterbindung. Um die gesetzten Kriterien, besonders der möglichst baldigen Gefäßligatur erfüllen zu können, ist ein breiter Zugangsweg erforderlich. Dabei sollte sich die Schnittführung gleichzeitig der jeweiligen Tumorsituation anpassen lassen.

Generell sind drei Zugangswege möglich:

1. der lumbale
2. der abdominelle
3. der thorakale.

Der herkömmliche Lumbalschnitt nach BERGMANN-ISRAEL mit Resektion der 12. Rippe wird in den verschiedenen Modifikationen meistens bevorzugt. Er hat den Vorteil, sich beliebig nach vorn verlängern zu lassen und damit eine bessere Übersicht zu ermöglichen. Bei hochsitzenden Tumoren bietet er zur radikalen Tumorentfernung keine ideale Lösung; außerdem läßt sich der Wunsch nach einer möglichst frühzeitigen Gefäßunterbindung schwer verwirklichen. Der horizontale Flankenschnitt (BOEMINGHAUS (21)), den SIGEL (123) als transperitonealen Rippenbogenschnitt für Tumoren im mittleren und unteren Nierenbereich empfiehlt, kombiniert retro- und intraperitoneales Vorgehen. Bei dieser Schnittführung läßt sich die Unterbindung der Nierengefäße der Tumorauslösung vorausschicken.

Der rein transperitoneale Zugang durch eine mediane oder paramediane Laparotomie erlaubt

jedenfalls einen guten Zugang zu den Nierengefäßen, es bleibt jedoch eine gewisse Enge des Operationsfeldes bei der Auslösung des Tumors.

Ein abdomino-thorakaler Zweihöhlenschnitt wird für große, nach oben wachsende Tumoren empfohlen (28, 29, 31, 123).

GEMPP (5) empfiehlt grundsätzlich das abdomino-thorakale Vorgehen, da auch eine freizügige Anwendung der abdomino-thorakalen Tumorfreilegung die Operationsmortalität und postoperative Morbidität nicht entscheidend erhöhen. Auch MIDDLETON und Mitarbeiter (92), schlossen sich dieser Meinung an und hatten bei der radikalen thorako-abdominalen Nephrektomie 10 Jahre Überlebenszeiten von 40%. ZINGG (151) fordert deshalb die Radikalität mit einem thorako-abdominalen Zugangsweg, weil bei dem Hyponephrom die zentralen Nierengefäße ohne Luxationstrauma primär ligiert werden und die Niere anschließend mitsamt perirenal Fettgewebetskapsel, regionalen Lymphdrüsen und Nebennieren entfernt werden kann. Außerdem bietet der thorako-abdominale Zugang auch Sicherheit deshalb, weil der Blutverlust infolge exaktem chirurgischen Vorgehen und optimaler Gefäßversorgung klein ist und Notfallmaßnahmen an den Stammgefäßen wegen der Übersichtlichkeit ohne Gefährdung von Nachbarorganen vorgenommen werden können. Allein durch die thorako-abdominale Freilegung des Nierentumors mit gleichzeitiger en bloc-Entfernung der Nebenniere, perirenalem Fettgewebe und Lymphadenektomie gelang es ROBSON (113), seine 10-Jahres-Heilungsquote von 7,1% auf 66,3% zu erhöhen. Es erscheint daher unverständlich, daß, wie eine Umfrage von BORSIG 1966 (23) ergab, immer noch nahezu 50% aller Operateure den lumbalen, retroperitonealen Zugang zur Niere mit der Tumornephrektomie bevorzugen (119).

Als transthorakales Vorgehen beginnt die Operation im 8. oder 9. ICR, das Zwerchfell wird dabei breit gespalten; SIGEL (123) zieht die primäre abdominelle Eröffnung vor und verlängert den Schnitt später thorakal. Mit einem Interkostalschnitt zwischen der 8. und 11. Rippe je nach Tumorausdehnung, läßt sich die Pleura meist ohne Eröffnung des Rippenfells ablösen, so daß der obere Nierenpol und die Zwerchfellkuppel ebenfalls frei zugänglich werden. Größere Komplikationsmöglichkeiten einer abdomino-thorakalen Operation können damit in der Regel vermieden werden, jedoch kann der Schnitt jederzeit nach vorne verlängert werden.

Ein Einbruch in die Nierenvene durch Tumor oder Tumorthromben wurde in 29 - 54% der Fälle beschrieben (108, 150), wobei alle Autoren eine rapide Verschlechterung der Über-

lebensrate feststellten (Stadium C nach PETKOVIC). Falls ein tumoröser Thrombus vorliegt, sollte man auf jeden Fall versuchen, diesen mitsamt der Niere zu entfernen, und falls dies nicht möglich, die Vena cava temporär unterbunden, danach eröffnet und der Thrombus sorgfältig entfernt werden evtl. mit Teilresektion der Cavawand, wenn der Tumor in die Wand infiltriert oder der Thrombus fest mit der Wand verwachsen ist (124). Die Überlebensrate dieser Art operierter Patienten liegt signifikant höher, so daß die radikale Tumorentfernung immer angestrebt werden sollte.

Solitärmetastasen der Lunge stellen keine Kontraindikation dar. In Einzelfällen sollen sich Lungenmetastasen nach Nephrektomie der tumortragenden Niere spontan zurückgebildet haben (56).

Bei karzinomtragenden Einzelnieren oder bei beidseitig pyelonephritisch veränderten Schrumpfnieren mit signifikant vermindertem Nierenplasmastrom ist die Enukleation des Tumors oder die Heminephrektomie die Therapie der Wahl (129). Mehrere Autoren schlagen die Heminephrektomie auch bei kleinen Hypernephromen vor, jedoch sind wir der Auffassung, daß die Tumorentfernung in jedem Fall so radikal wie möglich angestrebt werden sollte.

Bei ausgedehnter Tumورpenetration in die Umgebung mit völliger Fixation des Tumorkonglomerates (bimanuelle Untersuchung) ist der Tumor inoperabel.

Strahlentherapie

Die Bestrahlung spielt bei der Behandlung des hypernephroiden Nierenkarzinoms grundsätzlich eine unterstützende Rolle.

Der erste Bericht einer Strahlenbehandlung stammt aus dem Jahre 1903 von COLEY (32) über einen Patienten mit einem nicht näher definierten Nierentumor, der ab November 1900 sechs Wochen lang bestrahlt wurde mit einer nur vorübergehenden klinischen Besserung. WATERS (147) und andere Autoren (24, 37, 149) stellten in der Mitte der dreißiger Jahre fest, daß die meisten Nierentumoren unter Strahlentherapie kleiner wurden, und BOTHE (24) forderte daher schon 1935, daß alle Nierentumoren praeoperativ bestrahlt werden sollten. Auch WATERS (147) berichtete über 15 Patienten, die in den vorhergegangenen Jahren bestrahlt wurden, und stellte fest, daß bis auf einen Fall alle Tumoren auf die Hälfte ihrer ursprünglichen Größe zurückgegangen waren und schlug vor, daß innerhalb einer Woche nach Abschluß der Bestrahlungstherapie operiert werden sollte. Er

unterstrich dabei, daß ohne Vorbestrahlung keine chirurgische Intervention möglich gewesen wäre. MILLIN (94) dagegen schlug eine frühzeitige Nephrektomie mit Nachbestrahlung vor. HOWES (69) stellte 1944 fest, daß primäre Nierentumoren radiosensibel, die Metastasen dagegen meist radiosensistent sind.

BIXLER et al. (14) stellten bei 94 Patienten mit Nierenkarzinomen fest, daß die Überlebensrate derjenigen Patienten, die bestrahlt worden waren, schlechter als derjenigen, die nicht bestrahlt wurden, war. Auf Grund dieser Erfahrungen wurden Patienten, deren Nierenkrebs in einem frühen Stadium behandelt wurden, nicht mehr bestrahlt.

Um die Mitte dieses Jahrhunderts hatte sich der Enthusiasmus der Strahlentherapie ziemlich gelegt und es erschienen nur noch gelegentlich Veröffentlichungen darüber (25), bis 1953 von RICHES, GRIFFITHS und THACKRAY (111) eine Veröffentlichung im "British Association of Urological Surgeons" erschien, daß alle Patienten, die eine Strahlentherapie bekommen hatten, insbesondere solche, bei denen der Tumor schon in die Nierenvene eingebrochen war, eine bessere Überlebensrate zeigten.

Die Meinungen, ob nun prae- oder postoperativ bestrahlt werden sollte, gehen ziemlich auseinander. RICHES (110) empfahl die postoperative Bestrahlung besonders bei solchen Patienten, bei denen der Tumor in die Vene, in die Lymphknoten oder in die Umgebung der Niere eingebrochen war. Die praeoperative Bestrahlung empfahl er für solche Patienten, bei denen der Tumor unverschieblich verbacken war oder bei denen schon Fernmetastasen nachgewiesen werden konnten. RINGLEB und ROMMEL (112) wiesen in ihrem Patientengut von 121 Patienten, die in der Marburger Universitätsklinik behandelt wurden, nach, daß die Überlebensrate bei den Patienten, die nachbestrahlt wurden, von 29,5% auf 62,5% höher war gegenüber denen, die nur nephrektomiert wurden.

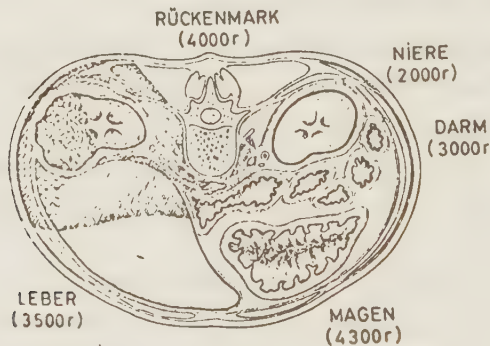
MURPHY (96) empfahl die praeoperative Bestrahlung, da durch diese die Aktivität der Tumorzellen entweder geändert oder vermindert, und dadurch die Gefahr der späteren Metastasierung gemindert werde. DELORME und BALLANGER (38) empfahlen die praeoperative Bestrahlung deshalb, weil durch die Bestrahlung auf Grund einer geringeren Vaskularisierung des Tumors und Abnahme des Ödems der Tumor kleiner wird und dadurch die Operation bei der Auslösung erleichtert wird, zumal auch perirenale Adhäsionen sich leichter lösen lassen.

Wie heute üblich, wird die Vorbestrahlung mit ultraharten Strahlen durchgeführt. Die Vorteile liegen in der großen Eindringtiefe und der Verlegung des Dosismaximums in das Un-

terhautfettgewebe. Dadurch bleibt die Haut weitgehend von Strahlennebenwirkungen verschont.

Die praeoperative Radiotherapie erfolgt in Form einer opponierenden Feldbestrahlung von basal und ventral (65). Anhand der Röntgenbefunde wird das Dosismaximum individuell auf den Tumor eingestellt. Bei linksseitigen Nierentumoren wird eine maximale Herddosis von 4000 r, bei rechtsseitigen nur eine maximale Herddosis von 2000 r wegen der teilweise im Bestrahlungsfeld liegenden Leber appliziert. Die Strahlentoleranz der Leber liegt bei 1000 - 2000 r, nach Applikation von 4000 r ist mit erheblichen Strahlenschäden der Leber zu rechnen. Eine Strahlenschädigung der kontralateralen Niere ist nicht zu erwarten, da nur eine interne Streustrahlung von ca 5% auftritt.

Abbildung 3: Bestrahlungsgebiet mit Nierentumor rechts und Strahlentoleranz der angrenzenden Organe (nach SCHMIEDT und HEINZE (119))



Die jeweilige maximale Herddosis wird fraktioniert in Einzeldosen von 200 r pro die verabreicht, da aufgrund unserer und der Erfahrung anderer Autoren durch Fraktionierung die Strahlenbehandlung von Patienten am besten toleriert wird.

Nach Beendigung der Radiotherapie sollte unmittelbar die Operation (Tumornephrektomie) angeschlossen werden, um den optimalen Bestrahlungseffekt zu nutzen. Wie aus tierexperimentellen Untersuchungen hervorgeht, kann nach Abschluß der Bestrahlung eine Erholung der Tumorzellen mit Verminderung bzw. vermehrter Entdifferenzierung einsetzen.

Der Effekt der Bestrahlung auf die Tumorzellen wurde in unserer Klinik von ALTWEIN und Mitarbeitern anhand von Mikrountersuchungen des Testosteron-Stoffwechsels näher untersucht. Unter der Voraussetzung, daß der Androgenstoffwechsel eine wesentliche Rolle in der intrazellulären Eiweiß- und Enzymsynthese spielt, kann es als einer der wichtigsten Parameter der Zeitheilungsfähigkeit angesehen werden.

Durch die Bestrahlung kommt es zu einer Zerstörung des wichtigen Energielieferanten DPNH und TPNH, mit deren Hilfe die 5-alpha-Reduktase Testosteron zu Dehydro-Testosteron und Ambrostandiol reduziert. Diese 5-alpha-Reduktationsprodukte des Testosteron sind die entscheidenden Substanzen, mit deren Hilfe die Zelle in der Lage ist, Proteine aufzubauen. Da der Weg über die 5-alpha-Reduktasen durch den Ausfall der Energielieferanten DPNH und TPNH blockiert ist, läuft die Reaktion in der Gegenrichtung ab, und es entsteht Androstendion, das für die Biosynthese der Proteine keine Bedeutung hat.

Eine vorsichtige Interpretation dieser Ergebnisse zeigt, daß ein entscheidender Schritt der Proteinenzymsynthese durch die Bestrahlung unterbrochen wird und somit eine Abnahme der Tumorzellteilungsfähigkeit denkbar ist.

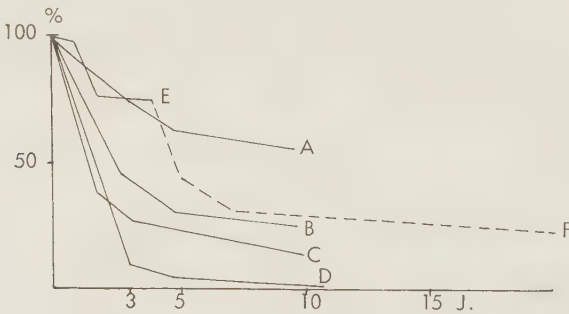
Histologisch kommt es im Tumor und im angrenzenden Nierengewebe zu einer vakuoligen Degeneration der Tubulusepithelien, zu einer Verdickung und ödematösen Quellung der Media der kleinen Gefäße und damit zu einer Verengung ihrer Lumina.

Bei vergleichenden Untersuchungen mit der computergesteuerten Szintillationskamera vor und nach der Bestrahlung der Tumoren, konnten wir jedoch keine Abnahme der Durchblutung des Tumors oder der tumortragenden Niere nachweisen.

Die Möglichkeit, ein Hypernephrom nur durch Strahlentherapie zu behandeln, ist weniger durch eine Strahlenresistenz des Tumors begründet als dadurch, daß es unmöglich ist, eine tumorabtötende Dosis an den Tumor selbst zu applizieren. Diese Grenzen sind durch die zentrale topographische Lage der Nieren gegeben, und es ist nicht einmal mit der Superhochvolttherapie möglich, tumorvernichtende Strahlendosen an die Geschwulst zu bringen, ohne gesundes Gewebe zu schädigen. Deshalb empfiehlt LANG (82) mit Hilfe der superselektiven Arterienkatheterisierung radioaktive Stoffe direkt in den Tumor zu implantieren, wodurch einmal eine genügend hohe Strahlenmenge direkt an den Tumor herangebracht wird und andererseits die umgehenden Gewebe und Organe weitgehend von aktinischen Schäden verschont bleiben.

Die selektive Applikation der radioaktiven Artikel geschieht entweder durch superselektive Katheterisierung der Tumorarterien, oder die Stoffe werden in die Nierenarterie gespritzt, nachdem vorher durch Gabe von Epinephrin die normalen Nierengefäße zur Konstriktion gebracht wurden und dadurch nur noch die pathologischen Tumorgefäße offen sind. Auf diese Art werden insgesamt zwischen 1600 und 2500 r dem Tumor zugeführt. Die Arbeitsgruppe um LANG appliziert zusätzlich 2500 r postoperativ auf das Tumorbett, so daß insgesamt 5000 r verabreicht werden. Die dabei erzielten Ergebnisse hat der Autor in folgender Übersicht zusammengestellt:

Vergleich der Überlebensstatistik bei Nierenkarzinomen



- A: auf die Niere begrenzt,
- B: Gefäßinvasion,
- C: perirenale Invasion,
- D: Fernmetastasen,
- E: Therapie mit superselektiver Katheterisation,
- F: wie E: statistisch hochgerechneter Kurvenverlauf.

FLOCKS und KADESKY (50) sahen bei insgesamt 305 Fällen in 41,4% eine Fünfjahres- und in 22,8% eine Zehnjahresheilung. Schlüsselt man die Kranken dieser Autoren nach Behandlungsart und Therapie auf, so ergibt sich folgendes Bild, das auch für andere Behandlungszentren repräsentativ sein dürfte:

Tabelle 7	5-Jahres- Heilung	10-Jahres- Heilung
Nephrektomie	48,2%	23,0%
Nephrektomie und Bestrahlung	52,5%	33,3%
Nur Bestrahlung	24,4%	14,5%
Ohne Bestrahlung	10,0%	5,0%
Vorbestrahlung und Nephrektomie	52,0%	50,0%

Bei Zusammenfassung des derzeitigen Standes der Radiotherapie maligner Nierentumoren findet sich bisher noch kein festgelegtes Programm, das eine zur prognostischen Beurteilung genügend große statistische Patientenzahl enthält, welche nach der einen oder anderen Bestrahlungsmethode behandelt wurde. Es hat sich allerdings die Meinung durchgesetzt, daß die guten Ergebnisse der praeoperativen Bestrahlung von keiner anderen Methode bisher erreicht wurden. Das Problem, das in ihrer Anwendung liegt, hängt von den Bedingungen ab, die der Chirurg bei der Operation vorfinden will. Handelt es sich um einen sehr großen Tumor, so kann durch die praeoperative Bestrahlung der Tumor verkleinert und dadurch die chirurgische Auslösung erst möglich gemacht werden (38), bzw. es erlaubt dem Operateur, den Tumor radikaler zu entfernen. Wenn allerdings der Tumor sehr klein ist, so ist aus oben genannten Gründen die Vorbestrahlung nicht angebracht.

Trotz dieser Schwierigkeiten wird wahrscheinlich die zukünftige Therapie beim hypernephroiden Karzinom allgemein die praeoperative Bestrahlung mit anschließender radikaler Nephrektomie ohne Nachbestrahlung sein, da durch die Nachbestrahlung die statistischen Ergebnisse nicht verbessert werden konnten (50), es sei denn, daß der Tumor schon inoperabel ist und deshalb nur bestrahlt werden kann, oder daß der Allgemeinzustand des Patienten ein operatives Vorgehen nicht mehr erlaubt.

Cytostatische Therapie

Zur Ergänzung von Operation und Bestrahlung werden verschiedene Cytostatika eingesetzt. Ihre Wirkung besteht vornehmlich darin, die Rezidiv- und Metastasenbildung zu verhindern oder durch Wachstumsverzögerung des Neoplasmas eine Lebensverlängerung zu erreichen. In der Behandlung der Nierengeschwülste spielte die Cytostatika-Therapie bisher nur eine untergeordnete Rolle (54, 135). Oft wurde sie nur bei inoperablen Nierentumoren ange-

wandt. ADRUINO (4) wertete 1965 die bisher erschienene Literatur aus und berichtete über seine eigene Erfahrung in der Anwendung von Cyclophosphamid bei fünf Patienten. Dabei stellte er fest, daß die Anwendung von 5-fluorouracil keinen therapeutischen Effekt bewirkte. Bisher beschriebene Erfolge mit Thio-Tepa konnte er nicht bestätigen. Dagegen zeigte Aktinomycin C in einigen Fällen Erfolge. RICHES (110) sprach auch dem Aktinomycin C keine Wirkung zu, dagegen konnte er an einem größeren Patientenmaterial nachweisen, daß die größere therapeutische Breite von Chlorambucil die Überlebensrate heraufsetzte.

COWAN und ALISON (34) konnten in einer Patientengruppe mit 19 Patienten, die schon an Hypernephrommetastasen erkrankt waren, keinerlei Erfolge mit dem Cytostatikum 6-aminonicotinamid feststellen, im Gegenteil, die toxischen Nebenwirkungen waren so groß, daß das Medikament zum Teil vorher abgesetzt werden mußte. Nur in einem Fall von 19 Patienten konnte eine objektive Tumorregression festgestellt werden.

In einer umfassenden Statistik über 798 wegen hypernephroider Karzinome an 17 österreichischen Kliniken behandelter Patienten in den Jahren 1950 - 1968 von BIBUS, KARRER und RUMMELHARDT (13), wurden in einer prospektiven Studie die Behandlungserfolge einer seit 1955 systematisch durchgeführten Chemotherapie maligner Nierentumoren überprüft.

Aus dieser Studie geht hervor, daß die Überlebensrate weder durch kombinierte Chemotherapie und Röntgenbestrahlung verbessert werden konnte. Im Gegenteil, von 550 auswertbaren Fällen fanden sich im einzelnen folgende 5-Jahres-Überlebensraten:

Tabelle 8	5-Jahres-Überlebenszeit	
168 Kranke	(nur Operation)	überlebt haben 84 (53%)
211 Kranke	(OP und Chemotherapie)	überlebt haben 55 (47%)
124 Kranke	(OP und Röntgenbestr.)	überlebt haben 49 (40%)
47 Kranke	(OP und Chemotherapie und Röntgenbestrahlung)	überlebt haben 7 (35%)

Diese Zahlen zeigen, daß bei zusätzlicher Chemotherapie und Röntgenbestrahlung bei hypernephromoperierten Patienten sogar eine Verminderung der Überlebenszeit zu erwarten ist. Statistisch gesehen läßt sich jedoch kein Unterschied nachweisen. Der Wert dieser

Aussage wird allerdings dadurch herabgesetzt, daß hier die Überlebenszeiten der Patienten nur global ohne Tumorstadiendifferenzierung erfaßt wurden. Deshalb haben die Autoren ihr Material in einem weiteren Abschnitt ihrer Studie nochmals unter dem Gesichtspunkt der Tumorausdehnung gesichtet. Dabei teilten sie die Tumorbeschreibung in das international einheitliche TMN-System ein, und es zeigte sich jetzt, daß die ÜLR dieser Tumorpatienten abhing sowohl von der Ausdehnung des Tumors als auch von der Gefäßinvasion.

Die Größe des Tumors wurde in R 1 - 9, die Ausdehnung der Gefäßbeteiligung von V 1 - 3 eingeteilt. Den steilen Abfall der Absterbekurve in Bezug zur Tumorgröße (R 1 - 9) zeigt Tabelle 9:

Tabelle 9		
R 1, 2, 3,	5-Jahres-Überlebensrate	ca 65%
R 4, 5, 6,	5-Jahres-Überlebensrate	ca 54%
R 7, 8, 9	5-Jahres-Überlebensrate	ca 30%

Bei Tumoreinbruch in die Gefäßbahnen (V 1 - 3) war die Absterbekurve - unabhängig von der Tumorgröße - dann am höchsten, wenn bereits die großen Gefäße (Vena renalis, Vena cava) befallen waren.

Somit wurden die ÜLZ entsprechend der Tumoranatomie differenziert aufgeführt - allerdings ohne Berücksichtigung der einzelnen Behandlungsmethoden. Obwohl die Autoren auf Grund des ersten Teiles ihrer Studie den Wert der postoperativen Chemotherapie anzweifelten, empfehlen sie eine Erweiterung der Rezidivprophylaxe aus folgenden Gründen:

1. Zahlreiche positive Ergebnisse im Tierversuch.
2. Vernichtung von Tumorzellen in geringer Zahl sind unter Cytostatikatherapie beim Menschen erwiesen.
3. Bei der Behandlung von malignen Tumoren anderer Organe (Bronchus - Ca) hat sich die cytostatische Therapie bewährt.
4. Mikrometastasen werden unter Cytostatikatherapie vernichtet.
5. Massive Tumorzellenausaat während der Operation in die Blutbahn kann durch Cytostatikatherapie erfaßt werden (der Beweis wurde von den Autoren erbracht).

Insbesondere die unter Nr. 5. angeführten Erwägungen geben Anlaß zu einer Cytostatika-

prophylaxe. Nach Ansicht der Autoren sollten die Cytostatika stoßweise in hohen Dosen verabreicht werden. Entsprechend den Erfahrungen beim Bronchus - Ca empfehlen die Autoren keine Dauertherapie, sondern die protrahierte Therapie, und zwar über einen Zeitraum von 3 Jahren postoperativ nach folgendem Schema:

<u>1. Jahr:</u>											
+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+
0	1	2		54	60	120	126	180	186	240	246
+	+			+	+						
300	306			360	366						
<u>2. Jahr:</u>											
				+	+	+	+	+	+	+	+
				455	481	545	551	635	641	725	731
<u>3. Jahr:</u>											
				+	+	+	+	+	+	+	+
				815	821	905	911	995	1001	1090	1096 (Tag)

+ = 1200 mg Endoxan (Cyclophosphamid)

In neuerer Zeit geht man immer mehr auf eine Kombinationsbehandlung mit Cytostatika bei malignen Tumoren über (33, 64, 117, 121, 142), denn durch die kombinierte Chemotherapie des Krebses soll

1. die Zelltötungsrate erhöht werden,
2. es nicht zu einer additiven Toxizität kommen: bei geeigneter Auswahl der Präparate und Dosierung konnte eine Verstärkung des therapeutischen Effekts und eine Verminderung der Toxizität aufgezeigt werden,
3. durch den unterschiedlichen Wirkungsmechanismus der einzelnen Cytostatika die malignen Zellen in den verschiedenen Zyklusphasen angreifen.

Besonders bewährt hat sich dabei die von CONSTANZI und COLTMANN angegebene Fünferkombination (33). (Siehe hierzu Tabelle 10, Seite 29)

Tabelle 10: Kombinierte Chemotherapie solider Tumoren
(nach CONSTANZI und COLTMANN (33))

Medikamente	Tag der Behandlung				
	1	2	3	4	5
1. Endoxan	300 mg i.v.	-	-	-	300 mg i.v.
2. Methotrexat	0,5 mg/kg i.v.	-	-	0,5 mg/kg i.v.	-
3. Fluorouracil	10 mg/kg i.v.	-	-	-	-
4. Vincristin	-	0,025 mg/kg i.v.	-	-	-
5. Decortilen	1 mg/kg per os	→			

Trotz zur Verfügung stehender medikamentöser Behandlungsmethoden ist die Therapie der malignen Tumoren nach wie vor eine Domäne von Operation und Bestrahlung. Erst in fortgeschrittenen Fällen, bei ausgedehnter Metastasierung und primärer Generalisierung kommt die Chemotherapie zur vollen Anwendung. Während bei Hämoblastosen mit der Chemotherapie in den letzten Jahren Fortschritte erzielt werden konnten, sind die Ergebnisse der medikamentösen Behandlung solider Tumoren bislang unbefriedigend.

Hormontherapie

Seit KIRKMAN schon 1947 (74-77, 87) eine Beziehung zwischen Oestrogenen und Nierentumoren bei Hamstern festgestellt hatte und seine Ergebnisse in einer umfassenden Monographie (76) zusammengestellt hatte, hat sich auch BLOOM (17, 19) intensiv mit diesen Ergebnissen befaßt und versucht, die tierexperimentell gewonnenen Ergebnisse in die Klinik zu übertragen. Bei Hamstern wurde durch die Verabreichung von Stilbestrol und anderen Oestrogenen Nierenadenome und Nierenkarzinome indiziert, während diese durch gleichzeitige Gaben von Testosteron oder Progesteron nicht auftraten. Besonders eine Kombination von Cortison und Medroxyprogesteronacetat (6-alpha-methyl-17-alpha-hydroxyprogesteron-

acetat) zeigte sich in überragender Weise erfolgreich, solche Tumoren zu verhindern.

1964 behandelte BLOOM (20) 20 Patienten (13 Männer und 7 Frauen), die an einem fortgeschrittenen Nierenkrebs litten, mit einer Hormontherapie. Alle Patienten hatten multiple Metastasen, und acht von ihnen wurden als hoffnungslose Fälle betrachtet, als man mit der Hormontherapie einsetzte. Die Hälfte aller Patienten zeigten unter dieser Therapie subjektive Besserungen. Bei vier Männern zeigte sich auch objektiv eine Besserung, bei einem konnten die Lungenmetastasen über einen Zeitraum von 2 Jahren zurückgebildet werden.

Bei einem anderen, der schon in einem desolaten Zustand war, als die Hormontherapie begonnen wurde, bildeten sich die Knochenmetastasen zurück und der Patient lebte noch 41 Monate seit Beginn der Testosterontherapie. Bei einem weiteren, der noch 13 Monate nach Beginn der Hormontherapie überlebte, bildeten sich die Lungenmetastasen zurück und konnten in diesem Stadium gehalten werden. Der vierte Patient war inoperabel mit multiplen Metastasen und ausgeprägtem Ascites, als die Hormontherapie begonnen wurde; nach Beginn dieser Therapie gingen seine Lungenmetastasen fast gänzlich zurück, und er blieb noch weitere drei Monate am Leben. Da sich die Besserung immer unmittelbar nach Gabe der Hormontherapie einstellte, schien es unwahrscheinlich, die objektiven Besserungen bei den vier Patienten auf einen natürlichen Metastasenrückgang zurückzuführen, obwohl, gerade bei dem Patienten mit den Knochenmetastasen, dieser primär unter einem Testosteronmangel litt, bevor bei ihm mit der Medroxyprogesteronacetatbehandlung begonnen wurde, und vielleicht deshalb die guten Ergebnisse zu verzeichnen waren.

Zur Zeit seiner Veröffentlichung 1964 empfahl BLOOM die Hormontherapie für diejenigen Patienten, die an einem ziemlich weit fortgeschrittenen Nierenneoplasma litten. Er begann seine Therapie mit Medroxyprogesteronacetat, und wenn sich daraufhin keine Besserung zeigte oder der Tumor schnell fortschritt, gab er Testosteronpropionat. Allerdings hat die Erfahrung bisher gezeigt, daß diese Therapie nur bei Männern einen guten Erfolg zeigte, während sie bei Frauen weniger effektiv blieb.

PROGNOSE

Im allgemeinen wird die Prognose für Patienten mit Nierentumoren als schlecht bezeichnet. Die meisten Autoren geben nur 18 bis 23% der Patienten an, die nach Nephrektomie die nächsten 10 Jahre überlebten. Diese unglückliche Aussicht ist nicht nur dem aggressiven Wachstum des Tumors zuzuschreiben, sondern meistens dem symptomlosen Wachstum des Tumors mit Fernmetastasenbildung, bevor klinische Symptome auftreten, und der Nachlässigkeit der Patienten, ärztliche Hilfe aufzusuchen, nachdem sich die ersten Symptome eingestellt haben. Für diese Verschleppung der Diagnostik und damit auch der Therapie sind folgende Ursachen verantwortlich zu machen:

1. Die auftretenden Hämaturien werden von Patienten nicht beachtet oder bagatellisiert; der Patient sucht keinen Arzt auf.
2. Der erstbehandelnde Arzt mißt einer einmaligen, möglicherweise geringen Hämaturie keine genügende Bedeutung bei, behandelt symptomatisch und unterläßt jede gezielte Diagnostik.
3. Die Diagnostik wird nur unvollständig durchgeführt: z.B. wird allzuoft auf die retrograde Pyelographie verzichtet, nachdem ein Ausscheidungsurogramm angeblich normale Befunde erbracht hatte, oder es wird auf Kontrolluntersuchungen verzichtet.
4. Andere, schon länger bestehende und dem Arzt bekannte urologische Krankheiten verschleiern die Symptomatik. Hier sind besonders die Prostataadenomatosen, Nierenbeckensteine und chronisch rezidivierende Harnwegsinfekte zu nennen.

Dabei weist PAUL (104) in seiner Arbeit über die Prognose der bösartigen Nierengeschwülste besonders darauf hin, wie wichtig es ist so früh wie möglich nach Diagnosestellung zu operieren. Andererseits wird berichtet, daß die durchschnittliche Größe eines Nierentumors bei seiner Entdeckung zwischen 5 (138) und 7,5 (137) cm beträgt, und daß 40% schon die Pseudokapsel oder sogar die Nierenkapsel durchbrochen haben (138).

Trotz der großen Ausdehnung innerhalb der Niere und der lokalen Invasion, die bei der Nephrektomie vorgefunden wird, sind oft die Symptome, die die Patienten zum Arzt führten, mehr auf die Fernmetastasen als auf die lokalen Befunde zurückzuführen. So fand GRAHAM (58) bei 35% von 60 Patienten, die er für die Nephrektomie vorgeschlagen hatte, weil er glaubte, daß diese Patienten keine Metastasen hätten, unerwarteterweise Fernmeta-

stasen bei der genaueren Durchuntersuchung.

Fast jedes Karzinom eines anderen Organs würde als zu weit fortgeschritten gelten und als inoperabel betrachtet werden, bei denen

1. die Symptome über einen Zeitraum von 2 Jahren reichen seit dem Auftreten des ersten Symptoms; GRAHAM (58) kam auf einen Durchschnitt von 1,8 Jahren seit Auftreten des ersten Symptoms bis zur Behandlung;
2. ein primäres Karzinom eine Größe von 5 - 7 cm hat;
3. eine Ausdehnung in das umgebende Gewebe mit Befall der regionalen Lymphknoten und größeren Venen hat.

Jedoch ist die Nephrektomie unter solchen Voraussetzungen ein ganz selbstverständliches Vorgehen, sogar selbst bei solchen Patienten, bei denen schon Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Nephrektomie bestehen. Trotzdem überleben etwa 18 - 23% (50, 111) die nächsten 10 Jahre, im Vergleich mit Neoplasmen anderer Organe eine bemerkenswert hohe Rate.

Für die Prognose der Hypernephrome sind mehrere Kriterien ausschlaggebend:

1. Die Tumorgöße:

BIXLER et al. (14) stellten Vergleiche der Überlebensrate bei Patienten mit einem Tumorgewicht unter 500 g und einem Gewicht zwischen 500 und 1000 g an. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, daß innerhalb der ersten Jahre nach Nephrektomie 20% der Patienten mit dem kleinen Tumor, aber schon 40% der Patienten mit dem größeren Tumor gestorben waren. In einer vergleichenden Studie über 172 Patienten von ARNER et al. (5) fanden diese Autoren, daß die 5-Jahres-Überlebensrate bei den Patienten, bei denen der Tumor im Durchmesser weniger als 7 cm war, 69,4% betrug, 39,6% bei denen mit einer Tumorgöße zwischen 7 und 15 cm und nur noch 29,4% bei den Patienten, bei denen der Tumordurchmesser größer als 15 cm war. Der Unterschied zwischen der ersten und der zweiten Gruppe war statistisch signifikant, während der Unterschied zwischen der zweiten und der dritten Gruppe weniger frappierend war.

Diese Beobachtungen streifen auch die Beziehungen zwischen Tumorgöße und Metastasenhäufigkeit, denn BELL (9) konnte nachweisen, daß Tumoren mit einem Durchmesser unter 5 cm sehr selten mit Metastasen einhergehen.

2. Perinephritische Invasion:

Darüber gibt es bisher nur sehr wenige Arbeiten. RICHES (111) stellte lediglich fest, daß die lokale Invasion zwar prognostisch ungünstig, aber viel ungünstiger sei der Einbruch in die Nierenvene. KAUFMANN und MIMS (73) fanden bei 100 Patienten, daß bei 56 der Tumor nur auf die Niere begrenzt war und bei 7 Patienten eine perirenale Invasion bestand. Nur 1 dieser Patientengruppe überlebte die nächsten 10 Jahre nach Nephrektomie, während von den 56 anderen 48% die nächsten 10 Jahre überlebten.

3. Einbruch in das Venensystem:

Die sehr viel schlechtere Prognose bei einem Einbruch in das Venensystem ist vorher schon ausgiebig beschrieben worden (107).

4. Einbruch in das Nierenbecken:

In der Studie von ARNER (5) wurde die 5-Jahres-Überlebensrate mit 35,1% der Patienten angegeben, bei denen der Tumor in das Nierenbecken eingebrochen war, während Patienten ohne Einbruch in das Nierenhohlraum mit 58,8% überlebten.

5. Lymphknotenmetastasen:

ROBSON (113), der grundsätzlich die Lymphadenektomie in Verbindung mit der Nephrektomie vorschlägt, fand bei 15 von 62 Patienten bei der Nephrektomie Lymphknotenmetastasen als einzige metastatische Aussaat. Trotz Lymphadenektomie überlebten 6 dieser Patienten die nächsten 5 Jahre nicht.

6. Fernmetastasen:

Wenn zur Zeit der Nephrektomie schon Fernmetastasen vorliegen, so ist die Überlebenschance ziemlich gering. So berichten FLOCKS und KADESKY (50) bei insgesamt 3,5% der Patienten mit Fernmetastasen, daß nur 1,3% überlebten, und KAUFMANN und MIMS (73) bei 5% mit Fernmetastasen über keinen einzigen Patienten, der die nächsten 5 Jahre überlebt hätte. MIMS et al. (95) berichten in einer neueren Statistik, daß die 5-Jahres-Überlebenszeit der Patienten mit Fernmetastasen nach radikaler Nephrektomie 14,6% und die 10-Jahres-Überlebenszeit 3,12% betrug. Dabei wurde ein Fall beobachtet, bei dem sich multiple osteolytische Knochenmetastasen von selbst zurückgebildet haben.

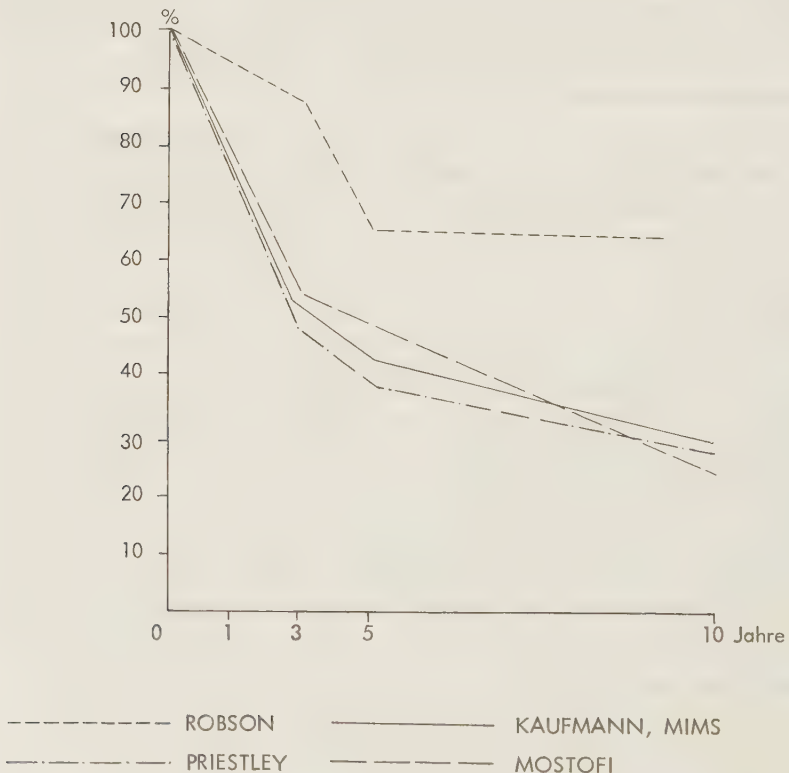
MIDDLETON (91) stellte bei 28% der Patienten, die sich zum ersten Mal in der Klinik vorstellten, Fernmetastasen fest.

Obwohl er eine radikale Nephrektomie bei einem Teil der Patienten durchführte, hat keiner dieser Patienten mehr als 2 Jahre überlebt. Durch die radikale Nephrektomie wurde

die Überlebenszeit nicht verlängert und Fernmetastasen haben sich nicht von selbst zurückgebildet - mit oder ohne Nephrektomie. Es gibt nur wenige Ausnahmen bei den Patienten mit einer solitären Metastase, die operativ entfernt werden kann, oder bei denen sich Lungenmetastasen von selbst zurückbildeten (45, 56).

7. Andere für die Prognose ungünstige Faktoren sind eine Calcifikation des Tumors, Fieber, Beschleunigung der BSG und das Vorhandensein des C-reaktiven Proteins. Außerdem kommen dazu starker Gewichtsverlust bis zur Kachexie, palpabler Tumor, Abgeschlagenheit, Schmerzen und andere Allgemeinerscheinungen, die allerdings auch bei anderen neoplastischen Erscheinungen auftreten und für eine schlechte Prognose sprechen.

Abbildung 4: Überlebensrate von Patienten mit Nierengeschwülsten nach Nephrektomie (nach KAUFMANN und MIMS (73))



EIGENES KRANKENGUT

Wir haben die Krankengeschichten von 93 Patienten mit hypernephroiden Karzinomen, die in den Jahren 1965 - 1971 in der Chirurgischen und Urologischen Universitätsklinik Mainz stationär behandelt wurden, ausgewertet und haben versucht, die Operabilität mit der Anamnesendauer und der Stadieneinteilung nach PETKOVIC (106) in Verbindung zu setzen. Als Anamnesendauer wird der Zeitabschnitt vom ersten Auftreten eines Tumorsymptoms bis zur stationären Aufnahme bzw. bis zum Operationstag bezeichnet.

(Siehe Tabelle 12, Seite 36)

Über die Alters- und Geschlechtsverteilung gibt Abbildung 5 Aufschluß. Männer scheinen häufiger am hypernephroiden Karzinom zu erkranken als Frauen. V. ALTERIN gibt ein Verhältnis Männer : Frauen von 2 : 1, STAHLER von 7 : 3 an, während WEBER fast auf ein Verhältnis 1 : 1 kommt (104). In unserem Krankengut kamen wir auf ein Verhältnis von ca. 3 : 2, allerdings läßt das Patientengut keine statistischen Rückschlüsse zu, da die Bezugsgröße: Anteil der Männer und Frauen in der Population berücksichtigt werden müßte.

Über die Häufigkeit der Erstsymptome gibt die folgende Tabelle Aufschluß:

Tabelle 11: Erstsymptome bei 93 an Hypernephrom erkrankten Patienten

Symptome	Fälle	in % ^{†)}	95% Vertrauensgrenze
Hämaturie	55	59	48 - 69
Schmerz	19	20	13 - 30
Tumor	14	15	8 - 24
Gewichtsabnahme	15	16	9 - 25
Anaemie	9	10	5 - 18
Polycytaemie	3	3	1 - 9
Metastasen	7	8	3 - 15

^{†)} Bei den Prozentzahlen ergeben sich mehr als 100%, da z.T. mehrere Symptome gleichzeitig bestanden.

Es dominiert die Hämaturie in über der Hälfte der Fälle, ein Beweis für die Wichtigkeit dieses Symptoms. In ungefähr 8% waren Metastasen mit der erste Hinweis auf das Vorliegen einer bösartigen Nierengeschwulst.

Auffallend war, daß bei insgesamt 42 Patienten, die präoperativ auf vermehrte Transaminasenaktivitäten untersucht wurden, bei 11 Patienten, entsprechend 26% (95% Vertrauensgrenze: 14% - 42%), Transaminasenerhöhungen zu verzeichnen waren. In einem Kontrollkollektiv von 100 poliklinisch behandelten Patienten mit urologischen Erkrankungen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren und gleichem Wohngebiet waren bei nur 7 Patienten entsprechend 7% (95% Vertrauensgrenze: 5% - 25%) eine Transaminasenerhöhung festzustellen.

Nach der Vierfeldertafel ergibt sich folgendes Bild:

	Transaminasen erhöht	Transaminasen Norm.	Gesamt
Hypernephrompatienten	11 (5)	31	42
Kontroll-Kollektiv	7 (13)	93	100

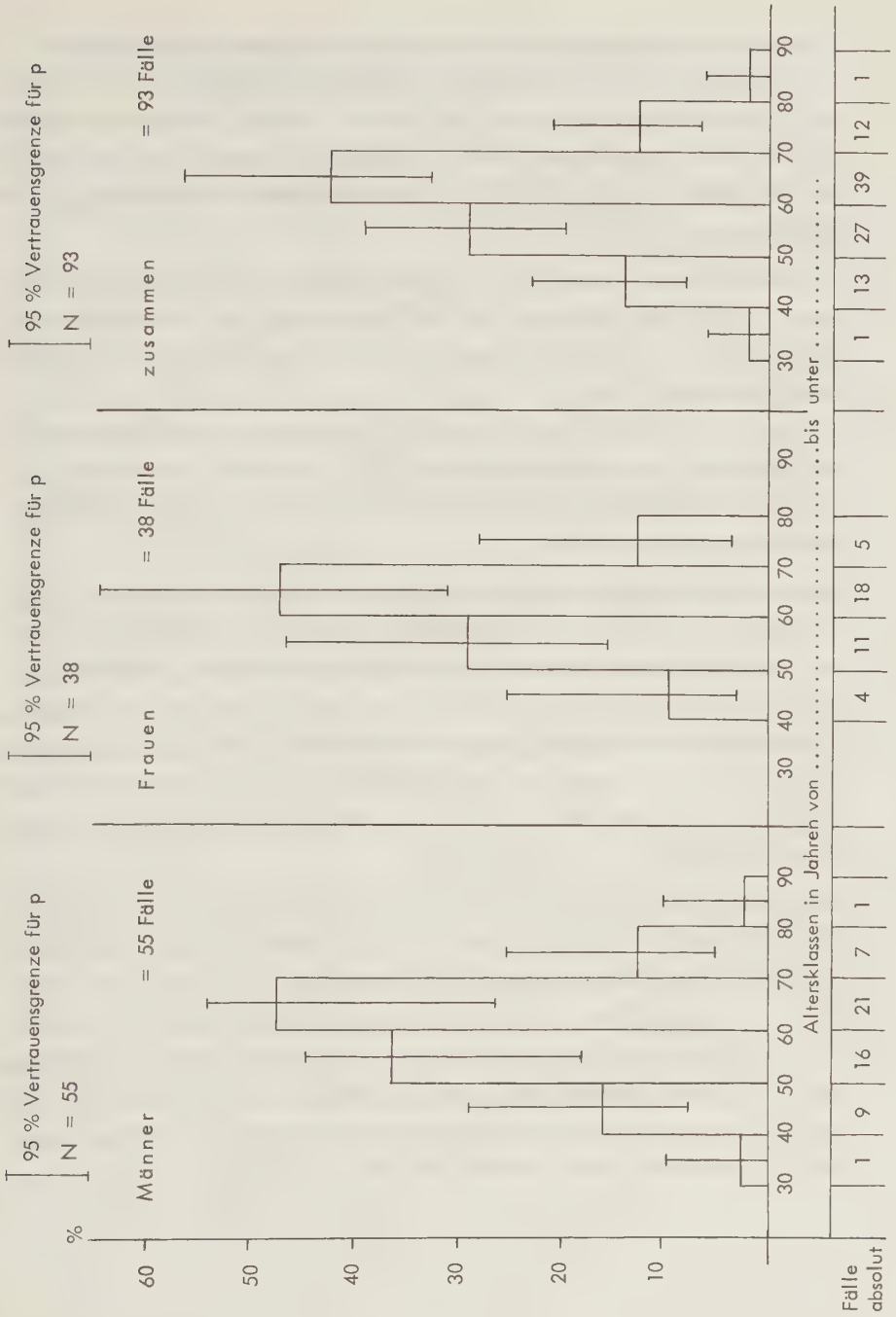
Die in Klammern angegebenen Werte sind die statistisch zu erwartenden Werte bei Gültigkeit der Null-Hypothese. Der berechnete Chi-Quadrat = 8,18 bei 1 Freiheitsgrad übersteigt den für 1% Irrtumswahrscheinlichkeit tabelliert. Daraus folgt, daß die Transaminasen bei Hypernephrompatienten statistisch signifikant erhöht sind.

Um für die klinische Prognostik eine einheitliche Einteilung zu bekommen, haben wir uns an die Stadieneinteilung nach PETKOVIC (106) gehalten, dessen Schema vorher schon beschrieben wurde.

Tabelle 12: Anamnesendauer mit Stadieneinteilung (nach PETKOVIC (106))

Stadium	Fälle	in %	< 1 Monat	1-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Monate	1-2 Jahre	> 2 Jahre	ohne Ang.
A	13	14	4	2	3	1	-	3	-
B	23	24	5	6	-	-	3	4	5
C	33	36	8	10	3	1	1	5	5
D	23	24	8	2	4	-	3	2	4
O.Eint.	1	2	-	-	1	-	-	-	-
Fälle	93	-	25	20	11	2	8	14	14
in %	-	100	27	21	12	2	8	15	15

Abbildung 5: Alters- und Geschlechtsverteilung



Daraus ergibt sich, daß die meisten Fälle erst in einem fortgeschrittenen Stadium zur Aufnahme kommen, was sich entsprechend ungünstig auf die Prognose auswirkt. Bei unserem Patientengut kamen 33 Patienten (36%) schon im Stadium C, während das Stadium A mit einer relativ guten Prognose nur bei 13 Patienten (14%) angetroffen wurde. Auch fällt auf, daß fast ein Viertel aller Patienten schon Fernmetastasen hatten, ehe sie zur stationären Aufnahme kamen.

In Tabelle 13 ist eine Zusammenfassung der hier behandelten Patienten gegeben. Dabei wurde eine Stadieneinteilung nach PETKOVIC vorgenommen. Es wurden dabei auch die Fälle beschrieben, bei denen nach operativem Vorgehen unterschiedlicher Behandlungsarten Spätmetastasen auftraten.

Im zweiten Abschnitt der Tabelle 13 wurde die Überlebenszeit nach dem operativen Eingriff angegeben, wobei einige Fälle mit dem Stadium D nicht mehr operabel waren und nur einer Strahlentherapie bzw. einer zytostatischen Therapie bzw. einer Kombination von beiden unterworfen wurden.

Auf Grund der guten Erfahrungen von FLOCKS und KADESKY (50) und anderer Autoren (113) haben wir uns vor drei Jahren entschlossen, die Patienten praeoperativ zu bestrahlen. Je nach Tumorgröße wurden die Patienten innerhalb einer Woche mit einer Dosis von 1500 - 2000 Gamma R lokal bestrahlt und am Tage nach der letzten Bestrahlung operiert. Dadurch wurde erreicht, daß der Tumor durch die Bestrahlung auf Grund einer geringeren Vaskularisierung und Abnahme des Ödems kleiner wurde und sich perirenale Adhäsionen leichter bei der Tumorauslösung lösen ließen, so daß die Operation zum Teil erst ermöglicht wurde (38).

Aus diesem Grund wurden die Patienten aus Tabelle 13, in der alle Patienten unterschiedlichen Therapievorgehens zusammengefaßt sind, in den Tabellen 14 und 15 aufgeschlüsselt. In Tabelle 14 diejenigen Patienten, die nicht vorbestrahlt wurden und in Tabelle 15 diejenigen, die einer praeoperativen Bestrahlung unterzogen wurden. Jedoch ist die kurze Zeit von drei Jahren und die geringe Patientenzahl nicht ausreichend, um für die Prognose jetzt schon ausschlaggebende Werte erhalten zu können, sondern wir verlassen uns auf die empirisch gewonnenen Werte anderer repräsentativer Statistiken, welche bei den vorbestrahlten Patienten die besten Überlebensraten erhalten hatten (50).

Tabelle 13: Globale Überlebensrate aller hier behandelten Patienten mit unterschiedlichem Therapievorgehen und den beobachteten Spätmetastasen nach Therapie.

Stadium	Fälle insges.	noch am Leben ⁺⁺⁾	Bemer- kungen	Aufschlüsselung der Überlebenden nach Therapiebeginn in Jahren					
				<1	1-<2	2-<3	3-<4	4-<5	>5
A	13	10	1x Lokal- rezidiv	2	5	4	-	-	2
B	23	19	-	8	5	5	1	-	4
C	33	20	1x Lokal- rezidiv	9	12	5	2	1	4
D ^{†)}	23	5	-	17	3	1	1	-	1

†) Vom Stadium D waren einige Fälle inoperabel und wurden nur mit einer Strahlentherapie bzw. zytostatischen Therapie bzw. einer Kombination von beiden behandelt.

++) Am Abschluß der Beobachtungszeit.

Tabelle 14: Globale Überlebensrate derjenigen Patienten, die praeoperativ nicht vorbestrahlt wurden.

Stadium	Fälle insgesamt	noch am Leben ⁺⁺⁾	Aufschlüsselung der Überlebenden nach Therapiebeginn in Jahren					
			<1	1-<2	2-<3	3-<4	4-<5	>5
A	11	8	1	4	4	-	-	2
B	14	12	1	3	5	1	-	4
C	24	24	5	8	4	2	1	4
D	12	2	8	1	1	1	-	1

++) Am Abschluß der Beobachtungszeit

Tabelle 15: Globale Überlebensrate derjenigen Patienten, die präoperativ mit einer Gesamtdosis von 1500 - 2000 Gamma R bestrahlt wurden.

Stadium	Fälle insgesamt	noch am Leben ^{†)}	Aufschlüsselung der Überlebenden nach Therapiebeginn in Jahren		
			< 1	1-<2	2-<3
A	2	2	1	1	-
B	9	7	7	2	-
C	9	7	4	4	1
D	11	3	9	2	-

^{†)} Am Abschluß der Beobachtungszeit

Die früher übliche zytostatische Rezidivprophylaxe wird von uns nicht mehr angewandt. Stattdessen verabreichen wir postoperativ Gestagene (Depostat^R). Nach unseren Erfahrungen und denen anderer Kliniken (17) bewirkt die Hormontherapie bei den Tumorerkrankten einen gewissen robrierenden Effekt, außerdem wird ihr auch eine geringe zytostatische Wirkung zugeschrieben, indem sich Lungen- und Knochenmetastasen zurückbildeten und über einen längeren Zeitraum in diesem zurückgebildeten Stadium gehalten werden konnten, wie BLOOM (19) mit seinen klinischen Erfahrungen nachweisen konnte.

Wir verabreichen als Dauertherapie Gestagene in Form von Depostat in einer Dosierung von 2 mal 200 mg/Woche. Subjektiv fühlen sich die Patienten dabei sehr wohl. Die üblichen Nebenwirkungen der Zytostatika (Knochenmarksdepression, Alopecia, Soorinfektionen und gastrointestinale Beschwerden) treten dabei nicht auf. Auch ist nicht mit einer kardiotoxischen Wirkung zu rechnen. Ein weiterer Vorteil liegt darin, daß diese Therapie ambulant durchgeführt werden kann, ohne die Patienten intermittierend stationär aufnehmen zu müssen, wie es bei den meisten Zytostatika der Fall ist. Jedoch ist die Zeit dieser Hormontherapie in unserem Krankengut bisher zu kurz, um jetzt schon eindeutige Schlüsse für die Zukunft ziehen zu können.

ABSCHLIESSENDE BETRACHTUNG

Die in dieser Arbeit zusammengefaßten und einander gegenübergestellten Erfahrungen aus der Weltliteratur einschließlich eigener Beobachtungen zur Symptomatologie, Diagnostik und Therapie des hypernephroiden Nierenkarzinoms, zeigen die Entwicklung zu einer einheitlichen Betrachtungsweise dieses Krankheitsbildes auf. So beginnt sich auch eine nach klinischen und prognostischen Gesichtspunkten ausgerichtete Klassifizierung der Hypernephrome (FLOCKS und KADESKY, PETCOVIC) allgemein durchzusetzen.

Für die Prognose ist wie bei allen anderen malignen Tumoren entscheidend, daß die Therapie zu einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einsetzt. Im meist langen symptomfreien Intervall werden Nierentumoren nur selten zufällig erkannt. Beispielsweise suchten nach Auftreten erster Symptome 82% der von SCHMIEDT und HEINZ (119) behandelten Patienten innerhalb eines Monats einen Arzt auf, nur 23% dieser Patienten wurden innerhalb dieses Zeitraumes einer urologischen Behandlung zugeführt. Dies erklärt auch die Tatsache, daß Hypernephrompatienten sehr häufig in einem bereits fortgeschrittenen Tumorstadium zur Aufnahme kommen. In unserem eigenen Krankengut befanden sich 36% der Fälle zum Zeitpunkt der Erstbehandlung im Stadium C nach der Stadieneinteilung von PETCOVIC.

Leitsymptom des Hypernephroms ist die in der Regel schmerzlose Hämaturie als Ausdruck des Tumoreinbruchs in das Nierenhohlssystem. In unserem Material fand sich die Hämaturie als Erstsymptom in 59% der Fälle. Dieser Prozentsatz liegt in größeren Sammelstatistiken wie der von RICHES et al. (111) sogar noch etwas höher (62%). Weitere Symptome waren Schmerzen in 20% und tastbarer Tumor in 15% der Fälle. Die sogenannte klassische Trias (Hämaturie, Flankenschmerz, palpabler Tumor) findet sich nur in 10 - 20% der Patienten und stellt ein Spätsyndrom dar. 47% dieser Patienten haben schon Metastasen.

Abgesehen von kleineren prozentualen Schwankungen stimmen diese Beobachtungen mit denen anderer Autoren überein (11, 111, 119). Im fortgeschrittenen Stadium der Tumorentwicklung sind toxische Tumorzeichen anzutreffen wie Anorexie, Müdigkeit und Gewichtsverlust. In 16% unserer Fälle war eine tumorbedingte Gewichtsabnahme der Patienten zu verzeichnen, in 10% der Fälle eine Anämie. Bei CLARKE und GOADE (31) sowie GORDON (57) liegen diese Prozentzahlen etwas höher. Uncharakteristische Fieberschübe werden in 10 - 20% der Fälle beschrieben (10, 70, 132).

Zu den unspezifischen Tumorzeichen zählen die Erhöhung der alpha-2-Globulinfraction, Verlängerung der Prothrombinzeit, Erhöhung der Serumbilirubins und der alkalischen Serumphosphatase, die von WARREN et al. (146) in 60 - 73% der Fälle beobachtet wurden. Die von uns untersuchten Tumorkranken wiesen in 26% der Fälle eine statistisch signifikante Erhöhung der Serumtransaminasen auf. Ein erhöhter Serumcalciumspiegel sollte bei Hypernephrompatienten immer an eine ossäre Metastasierung denken lassen (100, 150). Polyzytämien werden bei Hypernephrompatienten nur in 2 - 6% der Fälle angegeben (39, 44, 71, 97, 98, 139). In unserem Material lag der Prozentsatz der Polyzytämien bei 3%.

In der Diagnostik der Nierentumoren stehen neben den allgemeinen klinischen Untersuchungsmethoden vor allem die radiologischen Untersuchungsverfahren im Vordergrund. Abdomenübersichtsaufnahme, Ausscheidungsurogramm sowie Infusionsnephrotomographie mit Schrägaufnahmen geben erste Hinweise auf das Vorliegen eines raumfordernden Nierenparenchymprozesses. Fakultative Untersuchungen sind die intravenöse bzw. retrograde Pyeloskopie sowie Retropneumatographie in Kombination mit der Röntgenschnittuntersuchung. Weitere diagnostische Informationen sind durch nuklearmedizinische Untersuchungen einschließlich der Tumormetastasensuche sowie durch die Sonographie zu erhalten.

Die radiologische Sicherung der Tumordiagnose erfolgt durch kombinierte Übersichtsangiographie mit selektiver Renovasographie in Verbindung mit der sogenannten Pharmakoangiographie. Lediglich bei der Darstellung sehr kleiner und gefäßarmer Nierentumoren ziehen BALOGH und SZENDRÖI (7) die Aussagekraft der Nierengefäßdarstellung in Zweifel. Möglicherweise ist diese diagnostische Lücke durch die Nierenphlebographie zu schließen, mit der in letzter Zeit in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Strahlenkunde Mainz erste Erfahrungen gewonnen werden konnten. Aufschluß über die Operabilität großer Nierentumoren gibt die Cavographie. Immerhin zeigen nach ZINGG und DUDS (151) 50% der Patienten auch mit vollständigem, thrombotischen Cavaverschluß keine entsprechenden klinischen Symptome. Der Nachweis regionaler Metastasen wird durch Lymphographie geführt.

Pulmonale Metastasen werden durch routinemäßige Röntgenthoraxuntersuchungen und in Zweifelsfällen durch Lungentomographie erfaßt, ossäre Tumorabsiedlungen durch Skeettaufnahmen, wobei die Knochenszintigraphie Hinweise auf deren Lokalisation zu geben vermag. Cerebrale Metastasen lassen sich meist erst bei klinisch manifesten Ausfallerscheinungen des Zentralnervensystems durch eine neurologische Untersuchung aufdecken. Von Interesse ist deshalb die Häufigkeit des Metastasenbefalles der einzelnen Organe.

Nach Beobachtungen von SCHMITZ (120) findet unabhängig von der Größe des Primärtumors sowohl eine lymphogene als auch hämatogene Metastasierung statt, wobei letztere überwiegt. In der Häufigkeit des Metastasenbefalls steht mit 23 - 45% die Lunge an erster Stelle (58, 110, 120), es folgen mit 11 - 32% das Skelettsystem, mit 5 - 15% die Lymphknoten, mit 4 - 15% die Leber und mit 5 - 11% das Gehirn. Haut und Muskulatur sind nur selten von Hypernephrommetastasen befallen. Zur lokalen Tumorausbreitung verdanken wir ROBSON (113) die Feststellung, daß in 70% der Fälle die Nierenkapsel und in etwa 28% das perirenale Fettgewebe - im eigenen Material in 36% der Fälle - zum Zeitpunkt der Operation vom Tumor bereits ergriffen sind. In den Lymphgefäßen des Nierenstieles sowie in den regionalen paracavalen und iliacaalen Lymphknoten läßt sich in 22 - 40% der Fälle Geschwulstgewebe nachweisen. Die Nebennieren weisen in 10 - 24% der Tumorfälle Metastasen auf, ein Tumoreinbruch in die Nierenvenen findet sich in 29 - 54%, Tumorthromben in der Vena Cava sind in etwa 9,5% der Fälle zu erwarten.

Die zum Zeitpunkt der Operation bereits eingetretene lokale und regionale Metastasierung sowie die Verhinderung einer durch operative Manipulation verursachte Geschwulstzellverschleppung bestimmen deshalb das anatomische Ausmaß des Eingriffes und die Art des operativen Zugangs. Allein durch die thorako-abdominale Freilegung des Nierentumors mit gleichzeitiger en-bloc-Entfernung der Nebenniere, des perirenal Fettgewebes sowie der Lymphadenektomie gelang es ROBSON (113), seine 10-Jahres-Heilungsquote von 7,1% auf 66,3% zu erhöhen. Eine größere Gegenüberstellung der 5- und 10-Jahres-Überlebenszeiten von SKINNER et al. (125) von insgesamt 10 Autoren zeigt, daß ROBSON mit seinen Ergebnissen weitaus an der Spitze liegt. Die 10-Jahres-Überlebenszeiten differieren hier zwischen 17 - 53%. Teilt man dabei die operativ behandelten Hypernephrome nach Stadien ein (125), so zeigt sich deutlich, daß im Stadium A die 10-Jahres-Überlebensrate 56% beträgt, im Stadium B 20% und im Stadium C auf 7% abfällt. Dies entspricht auch den dem eigenen Krankengut entnommenen Beobachtungen.

Wenngleich ROBSON offenbar ohne differenzierte Stadieneinteilung die Überlebenszeiten seiner Hypernephrompatienten nur global erfaßt hat, zeigen seine Spätergebnisse doch, daß durch maximale Radikalität des operativen Vorgehens die Überlebenszeiten verbessert werden können. Das heißt aber auch, daß der Zugang zum Tumor und den benachbarten Organen sowie zum Nierenstiel und den großen Bauchgefäßen genügend groß sein muß, um eine möglichst umfassende Tumorexstirpation mit Lymphadenektomie vornehmen zu können.

Beispielsweise lassen sich dann intraoperative Blutungen aus der leicht verletzlichen Vena cava beherrschen und Tumorthromben aus der Nierenvene und der Hohlvene relativ gefahrlos ausräumen. Die gefäßchirurgische Komponente der Exstirpation von Nierentumoren wird damit zum wesentlichen Bestandteil des Eingriffs. Hierzu haben sich der transperitoneale Zugang mittels Medianschnitt, der Pararektalschnitt, die transversale Incision des Abdomens sowie rechts der ausgedehnte Rippenbogenrandschnitt bewährt. Der von uns bevorzugte thorako-abdominale Zugang beginnt im 8. ICR, zieht zur Mittellinie und endet mit einer paramedianen Schnittführung. Sowohl rechts als auch links gewährt diese Incision einen idealen Zugang zum Nierengefäßkreuz, zur Vena cava und Aorta sowie zur Nebenniere und den paracavalen, paraaortalen und parailiacalen Lymphknoten.

Ist der Tumor breitflächig in die Vena cava eingebrochen, so kann diese bei Befall unterhalb der Nierenvene unterbunden und gegebenenfalls reseziert werden (119, 124). Bei Geschwulsteinbruch in die Vena cava oberhalb der Nierenvenen ist nur in Ausnahmefällen eine Ligatur der Hohlvene unmittelbar unterhalb des Zwerchfelles möglich, wobei gleichzeitig eine Umgehungsanastomose zur kontralateralen Nierenvene angelegt werden muß. Abgesehen von der Lymphadenektomie der paracavalen, paraaortalen und parailiacalen Lymphknoten empfiehlt es sich, auch die Spermatika- bzw. Ovaricavenen bis zum kleinen Becken hin zu verfolgen und einschließlich des Ureters zu resezieren, da sich auch in diesen Gefäßen oftmals Tumorthromben befinden. Mit Ausnahme des Duodenums lassen sich darüberhinaus die benachbarten Organe entfernen bzw. partiell einschließlich Pankreas resezieren, sofern die Nierengeschwulst dieses infiltriert hat.

Partielle Nierenresektionen im Falle von Adenocarcinomen bei Niereninsuffizienz oder Einnierigkeit, oder aber beiderseitige partielle Resektion von Nierentumoren, sofern beide Nieren befallen sind, sind nur äußerst selten möglich. Lediglich beim Nachweis multipler Fernmetastasen und bei weit fortgeschrittenen Stadien, d.h. vor allem beim Tumoreinbruch in das Duodenum, Pankreas oder in die Vena cava oberhalb der Nierenvenen, sind Nierentumoren als inoperabel anzusehen, während sich Solitärabsiedelungen z.B. in Lunge oder Gehirn gegebenenfalls durchaus operativ entfernen lassen.

Eine palliative Tumornephrektomie kann bei starken Schmerzen infolge Verdrängung der Nachbarorgane, wegen massiver Blutung in das Nierenhohlssystem oder einer Infektion der Tumorniere trotz Inoperabilität erforderlich werden. Zu diesen genannten Palliativeingriffen wird man sich des den Kranken besonders schonenden lumbalen, retroperitonealen Zu-

gangs bedienen. Ansonsten stellen einzelne Metastasen keine Kontraindikation der Radikaloperation dar, da auch Spontanremissionen nach Nephrektomie beobachtet wurden (56). Tumoren mit ausgedehnter Penetration in die Umgebung und Fixation des Tumorkonglomerats (bimanuelle Untersuchung) werden als inoperabel angesehen. Oft ist jedoch durch eine präoperative Bestrahlung eine anschließende Operation möglich, weil mit der Vorbestrahlung eine Minderung der Tumervaskularisierung sowie eine Abnahme des perirenaln Ödems und damit eine Verkleinerung des Tumorkonglomerats erreicht wird (38).

Neben der radikalen, operativen Tumorbehandlung spielt die Strahlentherapie im Behandlungsplan der Hypernephrompatienten eine wichtige Rolle, wobei jedoch die Meinungen über Vorteile der prä- oder postoperativen Bestrahlung in der Literatur noch auseinandergehen. BLOOM (18) stellte in einer umfassenden Statistik bei 11 Autoren fest, daß durch eine Nachbestrahlung die 5-Jahres-Überlebenszeiten um insgesamt 5% erhöht werden können. Dabei schwanken die Zahlenangaben von -27% bis +26%. FINNEY (49) machte dagegen die Beobachtung, daß durch postoperative Bestrahlung die 5-Jahres-Überlebenszeiten geringer sind als bei alleiniger operativer Behandlung. Nach MURPHY (99) sind die 5-Jahres-Überlebenszeiten deutlich durch postoperative Bestrahlung zu verbessern. FLOCKS und KADESKY (50) sahen bei insgesamt 305 Fällen in 41% eine 5-Jahres-Überlebenszeit und 22,8% der Fälle 10-Jahres-Überlebenszeiten. Schlüsselt man die Fälle dieser Autoren nach der Behandlungsart auf, so zeigt sich, daß die besten Ergebnisse bei Vorbestrahlung und anschließender Nephrektomie erzielt wurden:

5-Jahres-Überlebenszeit in 52% der Fälle,
10-Jahres-Überlebenszeit in 50% der Fälle.

Diese Statistik zeigt eindeutig die Überlegenheit der präoperativen Bestrahlung.

Angeregt durch die guten Ergebnisse dieser Autoren wurde an unserer Klinik mit einer prospektiven Serie von Vorbestrahlungen im Jahre 1968 begonnen. Da es sich bei unserem Material um eine prospektive Studie handelt, kann wegen des kurzen Zeitraumes eine sichere Aussage zur Verbesserung der Überlebenszeit nicht gemacht werden. Es läßt sich jedoch aus unserem Material schon jetzt die Tendenz ablesen, daß die Überlebensrate bei präoperativ bestrahlten Patienten verbessert wird. Die globale Überlebenszeit der vorbestrahlten Patienten liegt etwa 20% über der von nicht vorbestrahlten. Ein weiterer Vorteil der Vorbestrahlung ist die deutliche Verbesserung der Operabilität. Da neben der Abnahme des entzündlichen Ödems eine fibröse Abkapselung des Tumors mit Kollaps der Kapselvenen

nach Vorbestrahlung auftritt, lassen sich auch größere Tumoren in der Regel leicht und ohne größeres Maltraitment aus dem umgebenden Gewebe lösen. Die Bestrahlung wird wegen besserer Verträglichkeit in fraktionierten täglichen Einzeldosen von 200 gamma r bei einer Herddosis links von 4500 und rechts mit Rücksicht auf die Leber von 2000 gamma r durchgeführt.

Die cytostatische Behandlung der hypernephroiden Carcinome hat sich bisher nicht bewährt. BIBUS, KARRER und RUMMELHARDT (13) konnten an Hand ihres großen Materials sogar nachweisen, daß bei zusätzlicher Chemotherapie und Nachbestrahlung bei hypernephromoperierten Patienten eine Verminderung der 5-Jahres-Überlebensrate zu erwarten ist. COWAN und ALISON (34) konnten bei einem cytostatisch behandelten Patientenmaterial von 19 Fällen nur in einem Fall eine Metastasenrückbildung beobachten, bei den anderen Patienten mußte die Chemotherapie wegen Unverträglichkeiten ausgesetzt werden. Dagegen wies BLOOM (18) in einer umfassenden Statistik nach, daß in 7,6% der Fälle spontane Tumorregressionen zu erwarten sind.

Erfolge verspricht man sich neuerdings von der Hormontherapie mit Progesteronderivaten (18). Auf dem Kongreß über Urogenitaltumoren im März 1973 in Washington wurde über insgesamt 272 Hypernephrompatienten berichtet, bei denen es nach einer Hormontherapie in 15% zu einer temporären Remission des Primärtumors oder zur Rückbildung pulmonaler oder ossärer Metastasen gekommen war. Seit 1970 werden deshalb an unserer Klinik in einer prospektiven Studie Hypernephrompatienten mit einem Ester des Hydroxyprogesterons (Handelsname DEPOSTAT) nachbehandelt.

ZUSAMMENFASSUNG

Aufgabe dieser Arbeit war es, einen Überblick über den derzeitigen Stand von Diagnostik und Therapie der hypernephroiden Nierenkarzinome zu geben. Es wurden deshalb die in der Weltliteratur mitgeteilten Erfahrungen sowie die Beobachtungen aus dem eigenen Krankengut zu Symptomatologie, Diagnostik und Therapie der malignen Nierentumoren zusammengetragen und einander gegenübergestellt. Die Ergebnisse zeigen, daß schon durch Früherkennung dieses Krankheitsbildes und rechtzeitigem Einsetzen der Behandlung die Überlebenschancen dieser Patienten eindeutig verbessert werden können. Die Therapie der Wahl ist die Tumornephrektomie, wobei heute das ultraradikale chirurgische Vorgehen allgemein als kuratives Optimum angesehen wird. Als ergänzende Maßnahme zur radikalen Tumorentfernung wird von den meisten Autoren die Strahlenbehandlung des hypernephroiden Karzinoms befürwortet und angewandt. Unterschiedliche Auffassungen bestehen jedoch über den prae- oder postoperativen Einsatz der Strahlenbehandlung. Demgegenüber ist nach dem gegenwärtigen Erfahrungsstand bei der Therapie des hypernephroiden Karzinoms die Anwendung von Zytostatika nicht mehr gerechtfertigt. Erfolge verspricht man sich neuerdings von der Anwendung von Progesteronderivaten, deren Effizienz in laufenden prospektiven Studien noch überprüft wird.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABESHOUSE, B.S.,
T. WEINBERG Malignant renal neoplasma.
Arch. Surg. 50: 46 - 55 (1945)
2. ALBRECHT, P. Beiträge zur Klinik und pathologischen Anatomie
der malignen Hypernephrome.
Arch. klin. Chir. 77: 1073 - 1170 (1905)
3. ALKEN, C.E.,
R. HOHENFELLNER,
J. SÖKELAND Die operative Behandlung der Geschwülste der
Nieren, des Harnleiters und der Harnblase; aus:
HOLDER, E.: Therapie maligner Tumoren, Hämoplas-
tome und Hämoblastosen.
Bd. II: 640 - 657, Ferdinand Enke Verlag,
Stuttgart (1967)
4. ARDUINO, L.J. Chemotherapy in virologic cancer.
Surg. Clin. North. Am. 45: 1351 - 1634 (1965)
5. ARNER, O.,
C. BLANCK,
T. SCHREIB Renal adenocarcinoma, morphology - prognosis:
a study of 197 cases.
Acta. Chir. Scand. Suppl. 346 (1965)
6. BALLANGER, R. Nephrectomie partielle pour cancer du rein.
J. Urol. Nephrol. (Paris) 68: 785 - 786 (1962)
7. BALOGH, F.,
Z. SZENDRÖI Pathologie und Klinik der Nierengeschwülste.
Ung. Akad. Wiss. Budapest (1960)
8. BEARE, J.B.,
J.R. Mc DONALD Involvement of the renal capsule in surgically
removed hypernephroma: a gross and histopatholo-
gic study.
J. Urol. 61: 857 - 861 (1949)
9. BELL, E.T. A classification of renal tumors with observation
on the frequency of various types.
J. Urol. 39: 238 - 243 (1938)
10. BENNINGTON, J.L.,
R.M. KRADJIAN Renal carcinoma.
W.B. Saunders & Co., Philadelphia (1967)
11. BERCKER, R.,
L. MAGNUS Klinik und Strahlentherapie des Hypernephroms.
Med. Welt 46: 2523 - 2530 (1968)
12. BERGER, L.,
M.W. SINKOFF Systemic manifestations of hypernephroma:
a review of 273 cases.
Am. J. Med. 22: 791 - 796 (1957)
13. BIBUS, B.,
K. KARRER,
S. RUMMELHARDT Zytostatische Rezidivprophylaxe nach Hypernephrom-
operationen. zit. v. SCHREITER, F.: Aktuelle
Urologie 3: 227 - 228 (1970)
14. BIXLER, L.C.,
K.W. STENSTROM, Malignant tumors of the kidney, review of 117 cases
D.D. CREEVY Radiologie 42: 329 - 345 (1944)

29. CHUTE, R.,
L. SOUTTER
Thoraco-abdominal nephrectomy for large kidney tumors.
J. Urol. 61: 688 - 696 (1949)
30. CHUTE, R.,
L. SOUTTER,
W.S. KERR
The value of the thoraco-abdominal incision in the removal of kidney tumors.
New. Engl. J. Med. 241: 951 - 960 (1949)
31. CLARKE, B.G.,
W.J. GOADE, Jr.
Fever and anemia in renal cancer.
New. Engl. J. Med. 254: 107 - 110 (1956)
32. COLEY, W.
The present status of the x-ray treatment of malignant tumors.
Med. Rec. 63: 441 - 455 (1903)
33. CONSTANZI, J.J.,
C.A. COLTMAN Jr.
Combination therapy using Cyclophosphamide, Vincristine, Methotrexate an 5-Fluorouracil in solid tumors.
Cancer Vol. 23: 589 - 596 (1969)
34. COWAN, D.H.,
R.E. ALISON
Evaluation of 6-aminonicotinamide (NSC-21206) in the treatment of metastatic hypernephroma.
Cac. Chemoth. Rep. 54: 175 - 179 (1970)
35. DAMON, A.,
D.A. HOLUB,
M.M. MELICOW,
A.C. USON
Polycythemia and renal carcinoma: report of ten new cases two with long hematologic remission following hephrectomy.
Am. J. Med. 25: 182 - 197 (1958)
36. DAVIDTS, H.H.,
H. KAULEN,
K.F. ALBRECHT
Ultraschalldiagnostik bei Nierenerkrankungen.
Urologe A 12: 283 - 291 (1973)
37. DEAN, A.L. Jr.
Radiation therapy of the tumors of the renal parenchyma in adults.
J. Urol 39: 303 - 307 (1938)
38. DELORME, J.,
R. BALLANGER
Conceptions nouvelles du traitement du cancer du rein primitive de l'adulte:
L'association radiothérapie préopératoire et chirurgie
J. Urol. Med. Chir. Paris 66: 739 - 747 (1960)
39. DeMARSH, Q.B.,
W.J. WARMINGTON
Polycythemia associated with renal tumor.
Northwest Med. 54: 976 - 979 (1955)
40. DEUTICKE, P.
Nierentumoren.
Dtsch. Zschr. Chir. 231: 767 - 797 (1931)
41. DeWEERD, J.H.,
O.S. CULP
Nephrectomy and nephroureterectomy for malignant tumors of the kidney. In: Treatment of cancer an allied diseases (edit. by PACK, G.T., ARIEL, J.M. Vol. VII.: The male genitalia and the urinary system. Pg. 268. Hoeber Medical Division, Harper and Row, New York (1962)

42. DONOVAN, H. Nephrectomy for renal cancer: a posterior approach: with a note on the removal of growth from the vena cava.
Brit. J. Urol. 27: 371 - 373 (1955)
43. ERNÖHAZI, G. Über Hypernephrommetastasen in der Schilddrüse.
Dtsch. med. Wschr. 76: 795 - 797 (1951)
44. EVANS, J.A.,
M. HALPERN,
N. FINBY Diagnosis of kidney cancer:
an analysis of 100 consecutive cases.
J.A.M.A. 175: 201 - 203 (1961)
45. EVERSON, T.C. Spontaneous regression of cancer.
Prog. Clin. Cancer 3: 79 - 95 (1967)
46. EWERT, E.E.,
R.L. CONCEPCION,
E.M. RIRES Hypernephroma: the great imitator.
Med. Clin. N. Amer. 47: 431 - 436 (1963)
47. EWING, J. Neoplastic diseases.
W.B. Saunders & Co., 4th Ed.: 799 Philadelphia
(1940)
48. FEDOROFF, S.P. Über feste Nierentumoren und ihre chirurgische
Behandlung.
Ztschr. Urol. 16: 393 - 406 (1922)
49. FINNEY, R. The value of radiotherapy in the treatment of
hypernephroma - a clinical trial.
Brit. J. Urol. 45: 258 - 269 (1973)
50. FLOCKS, R.H.,
M.C. KADESKY Malignant neoplasms of the kidney;
an analysis of 353 patients followed five years
or more.
J. Urol. 79: 196 - 201 (1958)
51. FOLEY, F.E.B.,
W.P. MULVANEY,
E.J. RICHARDSON,
J. VICTOR Radical nephrectomy for neoplasm.
J. Urol. 68: 39 - 49 (1952)
52. FORSELL, J. Polycythemia in a patient with hypernephroma.
Nord. Medicin 30: 1415 - 1418 (1946)
53. GEMPP, F.A. Der operative Zugang in der Nierentumorchirurgie.
Helv. Chir. Acta 37: 395 - 404 (1970)
54. GLENN, J.F.,
L.D. HUNNT Chemotherapy of nephrocarcinoma: a report of
two cases.
Cancer Chemother. Rep. 27: 63 - 66 (1963)
55. GOLDBERG, M.F.,
A.H. TASHJIAN,
S.E. ORDER,
G.J. DAMMIN Renal adenocarcinoma containing a parathyroid-
like substance and associated with marked hyper-
calcemia.
Am. J. Med. 36: 805 - 814 (1964)

56. GONICK, P.,
N.M. JACKIW Regression of pulmonary metastases from renal
adenocarcinoma.
J. Urol. 92: 270 - 277 (1964)
57. GORDON, D.A. The extrarenal manifestation of hypernephroma.
Canad. Med. Ass. J. 88: 61 - 67 (1963)
58. GRAHAM, A.P. Malignancy of the kidney: survey of 195 cases.
J. Urol. 58: 10 - 21 (1947)
59. GRAWITZ, P. Die sogenannten Lipome der Niere.
Virchow Arch. Path. Anat. 93: 39 - 63 (1883)
60. GRIEP, K. Hypernephrommetastasen im Dünndarm als Ursache
eines Invaginationssileus.
Zbl. Chir. 66: 2656 - 2659 (1939)
61. GRIFFITHS, J.H.,
A.C. THACKRAY Parenchymal of the kidney.
Brit. J. Urol. 21: 128 - 151 (1949)
62. HAASS, F.,
U. EICKHOFF Ergebnisse der Strahlentherapie bösartiger Nieren-
tumoren.
Strahlentherapie 142: 261 - 268 (1971)
63. HANASH, K.A.,
D. UTZ, J. LUDWIG,
K.G. WAKIN,
R.P. ELLEFSON,
P.P. KELALIS Syndrome of reversible hepatic dysfunction
associatet with hypernephroma.
Invest. Urol. 8: 399 - 404 (1971)
64. HARTWICH, G. Zytostatische Kombinationsbehandlung maligner
Tumoren.
Fortschr. Med. 88: 929 (1970)
65. HEINZE, H.G.,
B. SCHWÄRZLER Kobalt-60-Teletherapie der Nierengeschwülste.
Strahlentherapie 141: 276 - 283 (1971)
66. HERBST, R. Über einen Fall von Duodenalmetastase eines
Hypernephroms.
Zbl. Chir. 68: 1693 - 1696 (1941)
67. HESSE, F. Isolierte Hypernephrommetastase im weiblichen
Genitale.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 17: 259 - 264
(1957)
68. HIENZSCH, E. Vor- und Nachbestrahlung bei Tumoren des Nie-
renparenchyms.
Urologe 1: 89 - 97 (1962)
69. HOWES, W.E. Kidney tumors.
Radiology 42: 319 - 328 (1944)
70. ISRAEL, J. Über Fieber bei malignen Nieren- und Nieren-
nebangeschwülsten.
Dtsch. med. Wschr. 37: 57 - 62 (1911)

71. JONES, N.F.,
R.W. PAYNE,
R.D. HYDE,
R.M.L. PRICE
Renal Polycythemia.
Lancet 1: 299 - 303 (1960)
72. JUDD, E.S.,
J.R. HAND
Hypernephroma.
J. Urol. 22: 10 - 21 (1929)
73. KAUFMANN, J.J.,
M.M. MIMS
Tumors of the kidney. Current problems in surgery.
Year Book Medical Publishers, Chicago (1966)
74. KIRKMAN, H.
Estrogen induced tumors of the kidney.
I.: Incidence of renal tumors in intact and gonadexomized male golden hamsters treated with dimethylstilbestrol.
J. Nat. Cancer Instr. 13: 745 (1952)
75. KIRKMAN, H.
Estrogen induce tumors of the kidney.
II.: Effect of dose, administration, type of estrogen, and age on the induction of renal tumors in intact male hamsters.
J. Nat. Cancer Instr. 13: 757 (1952)
76. KIRKMAN, H.
Estrogen induced tumors of the kidney in the Syrian hamster. Nat. Cancer Instr. Monograph Nr. 1. U.S. Governm. Printing Office, Washington (1959)
77. KIRKMAN, H.,
R.L. BACON
Malignant renal tumors in male hamsters treated with estrogen.
Cancer Res. 10: 122 - 131 (1950)
78. KLIMPEL, K.
Spontanheilung eines Hypernephroms nach Nephrektomie durch mehrfache Ausscheidung von Geschwulstgewebe aus dem Darmkanal.
Zschr. Urol. 50: 201 - 209 (1957)
79. KLOTZ, P.G.
Hypernephroma in a solitary kidney treated by partial nephrectomy: a case report.
J. Urol. 84: 456 - 459 (1960)
80. KOBLAR, J.,
N. SKALOWVA
Zur klinischen Manifestierung des Grawitzschen Tumors.
Zbl. Chir. 84: 495 - 501 (1959)
81. LAMBERG, B.A.,
R. PELKONEN,
M.H. FRICK
Hypercalcemia in renal carcinoma: report of a case.
Acta. Med. Scand. 176: 187 - 194 (1964)
82. LANG, E.K.
Superselective arterial catheterization of tumors of the urogenital tract: a modality used for perfusion with chemotherapeutic agents and infarction with radioactive pellets.
J. Urol. 101: 16 - 25 (1970)

83. LEE, L.W.,
E. DAVIS Jr. Gross urinary hemorrhage: a symptom, not a disease.
J.A.M.A. 153: 782 - 784 (1953)
84. LEHMANN, W. Hypernephrommetastasen des Skelettsystems.
Arch. klin. Chir. 170: 331 - 380 (1932)
85. LEMMON, W.T. Jr.,
P.V. HOLLAND, J.M. HOLLAND The hepatopathy of hypernephroma.
Amer. J. Surg. 110: 487 - 491 (1965)
86. LYTTON, B.,
B. ROSOF, J.S. EVANS Parathyroid hormon-like activity in a renal carcinoma producing hypercalcemia.
J. Urol. 93: 127 - 131 (1965)
87. MATTHEWS, V.S.,
H. KIRKMAN, R.L. BACON Kidney damage in the golden hamster following chronic administration of diethylstilbestrol and sesame oil.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 66: 195 - 218 (1947)
88. MAYOR, G.,
F. CAMPONOVO, F. PULPATO, E. ZING, WELLAUER Jr., A. RÜTTIMANN, M. del BUONO, A. SCHNAUDER Spezielle röntgendiagnostische Untersuchungen bei Malignomen des Urogenitaltraktes.
Urologe 2: 76 ff (1963)
89. McCAGUE, E.J. Fever as initial Symptom of hypernephroid tumor of the kidney.
Arch. Surg. 41: 385 - 392 (1940)
90. McMAIN, P.B.,
G.C. HOFFMANN, S. NAKAMOTO, W.J. KOLFF Erythropoiesis and renal homotransplantation.
Can. Med. Ass. J. 93: 241 - 244 (1965)
91. MIDDLETON, R.G. Surgery for metastatic renal cell carcinoma.
J. Urol. 97: 973 - 977 (1967)
92. MIDDLETON, R.G.,
A.J. PRESTO Radical thoraco-abdominal nephrectomy for renal cell carcinoma.
J. Urol. 110: 36 - 37 (1973)
93. MELICOW, M.M.,
A.C. USON Nonurologic symptoms in patients with renal cancer.
J.A.M.A. 172: 146 - 151 (1960)
94. MILLIN, T. Practical points in the diagnosis and treatment of renal tumours.
Practitioner 145: 25 - 32 (1940)
95. MIMS, M.M.,
B. CHRISTENSON, F.C. SCHLUMBERGER, W.E. GOODWIN A 10-year evaluation of nephrectomy for extensive renal-cell carcinoma.
J. Urol. 95: 10 - 15 (1966)

96. MURPHY, W. T. Radiation therapy.
p. 869, W.B. Saunders & Co., Philadelphia (1959)
97. MURPHY, G. B.,
R. H. FISHBEIN Clinical manifestations and cytology of hyper-
nephromas.
J. Urol. 85: 483 - 487 (1961)
98. MURPHY, F. J.,
W. MAU,
S. ZELMANN Nephrogenic polycythemia.
J. Urol. 91: 474 - 477 (1964)
99. MURPHY, G. P.,
R. MOORE,
G. M. KENNY Current results from primary and secondary treat-
ment of renal-cell carcinoma.
J. Urol. 104: 523 - 527 (1970)
100. MYERS, W. P. L. Cortisone in the treatment of hypercalcemia in
neoplastic disease.
Cancer 11: 83 - 88 (1953)
101. NIXON, R. K.,
W. O'ROUKE,
C. E. RUPE,
D. R. KORST Nephrogenic polycythemia.
Arch. Intern. Med. 106: 797 - 802 (1960)
102. ORESTANO, F. Die maskierten Hypernephrome.
Vorträge gehalten von der medizinischen Gesell-
schaft Mainz am 27.1.1972
103. OSTRUM, H. W.,
J. S. FETTER Silent nephroma.
J. Urol. 43: 39 - 51 (1940)
104. PAUL, D. Zur Prognose der bösartigen Nierengeschwülste
unter besonderer Berücksichtigung der Anamne-
sendauer.
Ztschr. Urol. 7: 459 - 464 (1967) Leipzig
105. PENNINGTON, D. G. Anemia and polycythemia with renal disease.
Postgrad. Med. J. 38: 497 - 506 (1962)
106. PETKOVIC, S. D. Pathologie und Prognose der Nierenparenchymtumoren.
Aktuelle Urologie Bd. 1 Heft 3: 178 - 183 Stuttgart
(1970)
107. PETKOVIC, S. D. An anatomical classification of renal tumors in the
adult as a basis for prognosis.
Journal of Urol. Vol. 85 Nr. 5: 618 - 623
Baltimore (1959)
108. PRIESTLEY, J. R.,
J. R. Mc DONALD Carcinoma of renal pelvis: histopathologic study
of 75 cases with special reference to prognosis.
J. Urol. 51: 245 - 258 (1944)
109. RICHES, E. Tumors of the kidney and ureter.
Vol. V.: Neoplastic disease at various sites.
(edit. by D. W. SMITHERS) E. D. Livingstone Ltd.
Edinburgh and London, S. 83 und 351 (1964)

110. RICHES, E. One carcinoma of the kidney.
Ann. R. Coll. Surg. Engl. 32: 201 - 218 (1963)
111. RICHES, E.,
J. GRIFFITHS,
A. THACKRAY New growth of the kidney and ureter.
Brit. J. Urol. 23: 297 - 356 (1951)
112. RINGLEB, D.,
K. ROMMEL Zur radiologischen Klinik der Nierengeschwulste
Erwachsener.
Strahlentherapie 121: 323 - 348 (1963)
113. ROBSON, C.J. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma.
J. Urol. 89: 37 - 42 (1963)
114. ROYCE, R.K. Malignant tumors of the renal parenchym in adults.
J. Urol. 74: 23 - 35 (1955)
115. SANDRITTER, W. Histopathologie.
Dritte überarbeitete Auflage. F.K. Schattauer-
Verlag, Stuttgart, New York, S. 249 (1968)
116. SCHERSTEN, T.,
D. WAHLQUIST,
L.G. JOHANSSON Lysosomal enzyme activity in liver tissue from
patients with renal carcinoma.
Cancer 23: 608 - 613 (1969)
117. SCHMIDT, C.G. Fortschritte in der Chemotherapie maligner Tumoren
und Leukämien.
Therapiewoche Heft 9 (1971)
118. SCHMIEDT, E. in SCHWIEGK, H.: Handbuch der inneren Medizin.
5. Aufl. Bd. 8, Teil 3: 536.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
(1968)
119. SCHMIEDT, E.,
H.G. HEINZE Nierentumoren. Operative und strahlentherapeu-
tische Behandlung.
MMW 26: 973 - 979 (1971)
120. SCHMITZ, W. Zur Klinik und Therapie der Nierengeschwülste.
Der Urologe 6: 139 - 145 (1967)
121. SCHWARZENBERG, L. La place des Alcaloïdes de la Pervence
(Vincalécoblasine et Vincristine) dans le traitement
des tumeurs solides.
Intern. Symp. über die Anwendung der Vinca-
Alcaloïde Velbe und Vincritin.
Urban und Schwarzenberg (1969)
122. SIEGENTHALER, W. Klinische Pathologie.
S. 404, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1970)
123. SIGEL, H.,
L. HELD Die Zugangswege der Nierenchirurgie.
Urologe 2: 144 (1964)

124. SKINNER, D.G.,
R.F. PFISTER,
R. COLVIN
Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: the rationale for aggressive surgical management.
J. Urol. 107: 711 - 716 (1972)
125. SKINNER, D.G.,
C.D. VERMILLION,
R. COLVIN
The surgical management of renal cell carcinoma.
J. Urol. 107: 705 - 710 (1972)
126. SIMON, G.
Dtsch. Klin. 22: 137 (1870)
Zit. v. MIMS, M.M. et al.:
A 10-year-evaluation of nephrectomy for extensive renal cell carcinoma.
J. Urol. 95: 10 - 15 (1966)
127. SMITH, G.G.,
A.B. SHOEMAKER
The end result of hypernephrom.
J. Urol. 14: 389 - 402 (1953)
128. SOLOWAY, H.M.
Renal tumors: a review of 130 cases.
J. Urol. 40: 477 - 490 (1938)
129. STACKPOLE, R.H.
Treatment of carcinoma in a solitary kidney: a case report and review of the literature.
J. Urol. 93: 353 - 360 (1965)
130. STAEHLER, W.
Klinik und Praxis der Urologie.
Band I., 747 - 781 Stuttgart (1958)
131. STAUFFER, M.H.
Nephrogenic hepatosplenomegaly.
Gastroenterology 40: 694 - 711 (1961)
132. STETTER, R.
Demonstration eines exstirpierten Pyeloruscarcinoms und einer exstirpierten carcinomatösen Niere.
Dtsch. Gesellsch. Chir. 16: 36 - 42 (1887)
133. STEVENS, W.E.
Diagnosis and surgical treatment of malignant tumors of the kidney.
J. Urol. 10: 121 - 134 (1923)
134. STEWART, A.G.,
J.G. SPRUNT
Epilepsy and liver dysfunction in association with hypernephroma.
Brit. Med. J. 4: 660 - 661 (1967)
135. STRAFFON, R.H.
Cancer chemotherapy in the urologic patient.
J. Urol. 86: 259 - 265 (1961)
136. STRATER, B.
Beitrag zum Karzinomproblem.
Zbl. Chir. 83: 2325 - 2329 (1958)
137. STRAUSS, M.B.,
L.G. WELT
Diseases of the kidney, S. 990.
Little, Brown and Co., Boston (1963)
138. THACKRAY, A.C.
Monograph on neoplastic disease.
Vol. V.: Tumors of kidney an ureter
(edit. by E. Riches): 74.
Williams & Wilkins Co., Baltimore (1964)

139. THIEL, G. Polycytaemie bei Nierengeschwülsten.
Dtsch. Arch. klin. Med. 208: 111 - 134 (1962)
140. TREMBLAY, R.E.,
J.S. ANSELL Carcinoma of the kidney simulating hyperparathyroidism.
J. Urol. 91: 10 - 13 (1964)
141. UTZ, D.C.,
M.M. WARREN,
J.A. GREGG,
J. LUDWIG,
P.P. KELALIS Reversible liver dysfunction associated with hypernephroma.
Mayo Clinic Proceeding 45: 161 - 169 (1970)
142. VAITKEVICIUS, V.K. Vinca-Alkaloide in der Behandlung des Krebses.
Intern. Symp. über die Anwendung der Vinca-Alkaloide Velbe und Vincristin.
Urban und Schwarzenberg (1969)
143. VERMOOTEN, V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growthy pattern of the clear cell carcinoma.
J. Urol. 64: 200 - 208 (1950)
144. VIVIAN, C.S. Hypernephroma.
Southwestern Med. 10: 7 - 11 (1926)
145. VOGELER, R. Aussprache bei der LVIII Tagung der Vereinigung Nordwestdeutscher Chirurgen.
Zbl. Chir. (Kongr.Ber.) 66: 2417 (1939)
146. WARREN, M.M.,
P.P. KELALIS,
D. UTZ Changing concept of hypernephroma.
J. Urol. 104: 376 - 379 (1970)
147. WATERS, C.A. Preoperativ irradiation of cortical renal tumors.
Am. J. Roentgen 33: 149 - 164 (1935)
148. WEIMER, W.,
H. KÖHLER Die Bedeutung des Testes auf C-reaktives Protein bei malignen Tumoren der Nieren und der harnableitenden Organe.
Urol. Int. 14: 250 (1962)
149. WHARTON, L.R. The preoperative Irradiation of massive tumors of the kidney: a clinical and pathological study.
Arch. Sur. 30: 35 - 51 (1935)
150. WOODWARD, H.Q. Changes in blood chemistry associated with carcinoma metastatic to bone.
Cancer 6: 1219 - 1227 (1953)
151. ZINGG, E.,
B. DUDS Der thorako-abdominale Zugangsweg in der Urologie
Z. Urol. Nephrol. 63: 41 - 47 (1970)

152. ZOLLINGER, H.U. Niere und ableitende Harnwege,
in: Doerr, W. und Nehlinger, E.:
Spez. pathologische Anatomie Bd. III: 684.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
(1966)
153. ZUM WINKEL, K. Radioisotopendiagnostik bei urologischen Tumoren.
Urologe 3: 158 - 171 (1964)

Für das Überlassen des Themas und der Korrektur schulde ich besonderen Dank Herrn Professor Dr. R. Hohenfellner.

Schließlich gilt mein verbindlicher Dank Herrn Oberarzt Dr. Reginald Ay, der mich aufgeschlossen und unermüdlich in meiner Arbeit unterstützt und reges Interesse an deren Werden gezeigt hat.

LEBENS LAUF

Am 21.2.1943 wurde ich als viertes Kind des Herrn Dr. med. Arndt Wilhelm und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Schlatter, in Göppingen geboren.

Nach Besuch der Mörike-Grundschule in Göppingen wechselte ich auf das Hohenstaufen-Gymnasium in Göppingen, von dem ich im März 1965 mit dem Zeugnis der Reife abging.

Nach einem naturwissenschaftlichen Semester im SS 1965 in Göttingen wechselte ich ab WS 1965/1966 an die Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich ab SS 1966 in Medizin immatrikuliert war.

Am 15.8.1969 heiratete ich meine Frau Barbara, geb. Müller und am 14.11.1969 wurde unser erstes Kind, Beate, in Mainz geboren.

Im Dezember 1971 bestand ich vor dem Ausschuß für die ärztliche Prüfung an der Universität in Mainz das medizinische Staatsexamen und arbeitete als Medizinalassistent ab Januar 1972 zuerst vier Monate in der I. Med. Klinik der Universität Mainz, anschließend weitere sechs Monate an der Chirurgischen und Urologischen Klinik der Universität Mainz. Ab November 1972 arbeite ich auf der geb.-gyn. Abteilung des Krankenhauses in Idar-Oberstein mit einer dreimonatigen Unterbrechung von Dezember 1972 bis März 1973, in welcher Zeit ich eine Grundwehrrersatzübung als SA in Kiel ableistete.

Am 4.5.1973 bekam ich die Approbationsurkunde vom Minister für Soziales, Gesundheit und Sport in Rheinland-Pfalz zugeschickt und arbeite seither als Assistenzarzt auf der geb.-gyn. Abteilung.

Am 27.11.1973 wurde unser zweites Kind, Christian, in Idar-Oberstein geboren.

Ich beabsichtige, bei meinem Lehrer, Herrn Professor Dr. Strauß, die Facharztausbildung zum Frauenarzt abzuschließen.

